ORSAY
Série A, N°
N° D'ordre : 987

THESE

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

Thierry SEVENET

-Etude chimique de Cantleya corniculata (Becc.) Howard (Icacinacées).
-Synthèses totales d'alcaloïdes indoliques : Vincamine et dérivés

Soutenue le 21 JUIN 1972 devant la Commission d'Examen

MM. M. FÉTIZON — Président
H. KAGAN
M.-M. JANOT — Examinateurs
J. MATHIEU

THESE

PRÉSENTÉE À

L'UNIVERSITÉ DE PARIS-SUD
CENTRE D'ORSAY

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

par

Thierry SEVENET

-Etude chimique de Cantleya corniculata (Becc.) Howard (Icacinacées).
-Synthèses totales d'alcaloïdes indoliques : Vincamine et dérivés

Soutenue le 21 JUIN 1972 devant la Commission d'Examen

MM. M. FÉTIZON — Président
H. KAGAN
M.-M. JANOT — Examinateurs
J. MATHIEU

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR MARCEL FETIZON

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

qui m'a fait l'honneur de présider
le jury de cette thèse

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

A MONSIEUR HENRI KAGAN

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

A MONSIEUR JEAN MATHIEU

Directeur des Recherches Prospectives
de la Société Roussel-Uclaf

qui ont accepté de juger ce travail

En hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Membre de l'Académie des Sciences
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances
Naturelles du Centre National de la Recherche
Scientifique

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir
dans son laboratoire et m'a prodigué
tant de marques d'intérêt

En hommage de profonde reconnaissance
et de respectueux attachement.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0025

A MONSIEUR PIERRE POTIER

Maître de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui m'a confié le sujet de ce travail
et m'a toujours prodigué d'efficaces
conseils

En témoignage d'amitié et de reconnaissance.

A MONSIEUR CLAUDE THAL

Chargé de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui m'a fait profiter de sa grande
connaissance des problèmes chimiques
et m'a toujours dirigé avec beaucoup
de bienveillance

En témoignage de reconnaissance et de sincère amitié.

A MONSIEUR HENRI-PHILIPPE HUSSON

Maître de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

dont la bienveillance et les encouragements m'ont permis de mener à bien ce travail.

A MESSIEURS YVES LANGLOIS, THIERRY IMBERT
ET LIONEL CHEVOLOT

pour leur aide amicale, les travaux de synthèse faisant partie d'un travail d'équipe de notre laboratoire

En témoignage de reconnaissance.

A MA FEMME

A MON FILS

A MES PARENTS

A MES AMIS

En témoignage de reconnaissance et de profonde affection.

INTRODUCTION

L'apparition de nouvelles méthodes physiques d'analyse structurale a fait subir une évolution à la chimie des substances naturelles, qui lui permet de rester l'un des domaines les plus féconds de la chimie organique.

En outre, l'intérêt pharmacologique de certaines de ces substances conduit le chimiste à tenter de reproduire leur structure par la synthèse.

Les travaux qui font l'objet de cette thèse comportent d'une part l'étude chimique d'une Icacinacée indonésienne, Cantleya corniculata (Becc.) Howard, d'autre part la synthèse d'alcaloïdes indoliques possédant le squelette de l'éburnane, la (±) vincamine et la (±) deséthyl-20 vincamine.

x

x x

Avant de commencer cet exposé, je tiens à remercier :

- Le Centre National de la Recherche Scientifique pour la réalisation matérielle de cette thèse ;

- Monsieur F. WINTERNITZ, Directeur de Recherche, qui a accepté de me parrainer auprès de cet organisme ;

- Les Docteurs N.G. BISSET (Londres) et J.R. ANDERSON (Kuching) qui m'ont procuré les échantillons d'écorces de Cantleya corniculata;

- Monsieur P. BOITEAU pour l'aide précieuse apportée lors de la détermination botanique de cette plante ;

- Monsieur B.C. DAS pour de fructueuses discussions sur l'interprétation de certains spectres de masse et Monsieur J. PARELLO pour son aide précieuse lors des expériences de découplage sur la cantleyine ;

- Monsieur X. LUSINCHI, Maître de Recherche, pour les conseils qu'il m'a prodigués au début de ce travail ;

- Madame Nicole LANGLOIS, pour son amicale collaboration ;

- Madame M. CESARIO, pour l'aide précieuse apportée lors de l'extraction des écorces du Cantleya corniculata ;

- Les services de RMN, de Microanalyse et de Spectrométrie de Masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

Je tiens également à remercier Mlle M. COLIN et tous les membres du service de Monsieur le Professeur M.-M. JANOT, du Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris et plus particulièrement mes camarades de laboratoire :

- Mmes M. BENOIT, A.M. BUI, A.M. CHEVOLOT, F. PICOT, A. HUSSON, C. KAN-FAN, M.T. LE GOFF, C. OUANNES, M. WODOCIONG et Mlles C. POUPAT et I. LORIAUX ;

- Messieurs A. AHOND, R. BESSELIEVRE, R. BEUGELMANS, H. COMPAIGNON de MARCHEVILLE, J.P. COSSON, C. DIENG, D. GUENARD, F. MACHADO REIS, S. MAMATAS, G. MASSIOT, J. PUSSET, P. RASOANAIVO et G. ROUSSI.

Le plan adopté pour la présentation de ce travail est le suivant :

PREMIERE PARTIE

ETUDE CHIMIQUE DES CONSTITUANTS DE CANTLEYA CORNICULATA (BECC.) HOWARD, ICACINACEES

Chapitre I — GENERALITES

Chapitre II — MISE AU POINT SUR LA BIOSYNTHESE DES ALCALOIDES INDOLIQUES

Chapitre III — RAPPEL SUR LES HETEROSIDES MONOTERPENIQUES

Chapitre IV — EXPOSE DES TRAVAUX PERSONNELS : ETUDE CHIMIQUE DE CANTLEYA CORNICULATA (BECC.) HOWARD, ICACINACEES

1°) - Généralités botaniques
2°) - Isolement et caractérisation d'un alcaloïde-artefact, la cantleyine
3°) - Isolement et caractérisation du précurseur hétérosidique probable de la cantleyine : le cantleyoside
4°) - Mise en évidence de constituants mineurs

DEUXIEME PARTIE

SYNTHESES TOTALES D'ALCALOIDES INDOLIQUES : VINCAMINE ET DERIVES

Chapitre I — INTRODUCTION

Chapitre II — APPLICATIONS DE LA REACTION DE POLONOVSKI MODIFIEE

Chapitre III — ALCOYLATION DES ENAMINES
- Synthèse de la (±) deséthyl-20 vincamine
- Synthèse de la vincamine

CONCLUSION

PARTIE EXPERIMENTALE

BIBLIOGRAPHIE

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE CHIMIQUE DES CONSTITUANTS DE CANTLEYA CORNICULATA (BECC.) HOWARD, ICACINACÉES

Chapitre I

Généralités

Les alcaloïdes indoliques sont généralement classés selon trois types principaux : le type "Corynanthe" (ou type I), le type "Iboga" (ou type II) et le type "Aspidosperma" (ou type III). La biosynthèse de ces alcaloïdes et, plus particulièrement, de la partie non tryptaminique de la molécule, a été largement étudiée depuis quelques années, et il est maintenant possible de cerner davantage ce problème depuis la découverte des formules de nombreux hétérosides monoterpéniques possédant une génine cyclopentanique.

Lors de l'étude chimique des constituants d'une plante d'Indonésie : Cantleya corniculata (Becc.) Howard, Icacinacées, un alcaloïde de type pyrindine, la cantleyine, a été isolé ; il a été démontré que celle-ci n'était qu'un artefact d'extraction prenant naissance à partir d'un précurseur hétérosidique ; la recherche de ce précurseur a conduit à isoler un hétéroside "dimère" formé d'une partie loganoside liée à un fragment sécologanoside.

D'autre constituants ont été également mis en évidence, parmi lesquels différents terpènes.

☆ ☆

Chapitre II

Mise au point sur la biosynthèse des alcaloïdes indoliques

Le squelette des alcaloïdes indoliques des types "Corynanthe" (I), "Iboga" (II) et "Aspidosperma" (III) comprend deux fragments : l'un dérivant du tryptophane (ou de la tryptamine), l'autre d'une unité à neuf ou dix atomes de carbone ; après unification de ces deux parties, différents réarrangements secondaires interviennent pour conduire aux divers sous-types structuraux. Une nouvelle classification vient d'être publiée (1).

1°) - BIOSYNTHESE DE LA TRYPTAMINE

La biosynthèse de la tryptamine s'effectue à partir de l'acide shikimique, 2 (2) lui-même issu de l'union de deux métabolites du D-glucose, 1 ; l'acide shikimique est ensuite transformé en acide chorismique, 3, et celui-ci, transaminé sous l'action de la glutamine, se transforme en acide anthranilique, 4.

Ce dernier, sous l'influence du phosphoribosylpyrophosphate (PRPP), donne naissance au glycérophosphate-3 indole, 5 qui, sous l'action de la sérine provenant elle-même de la glycine, est transformé en L-tryptophane, 6, réaction catalysée par une tryptophane-synthétase (3-5) (schéma I). Ces étapes biosynthétiques mises en évidence chez Escherichia coli, ont fort probablement lieu aussi chez les végétaux supérieurs : une activité enzymatique identique à celle d'E. coli a d'ailleurs pu être mise en évidence avec des plants de Graminées (5).

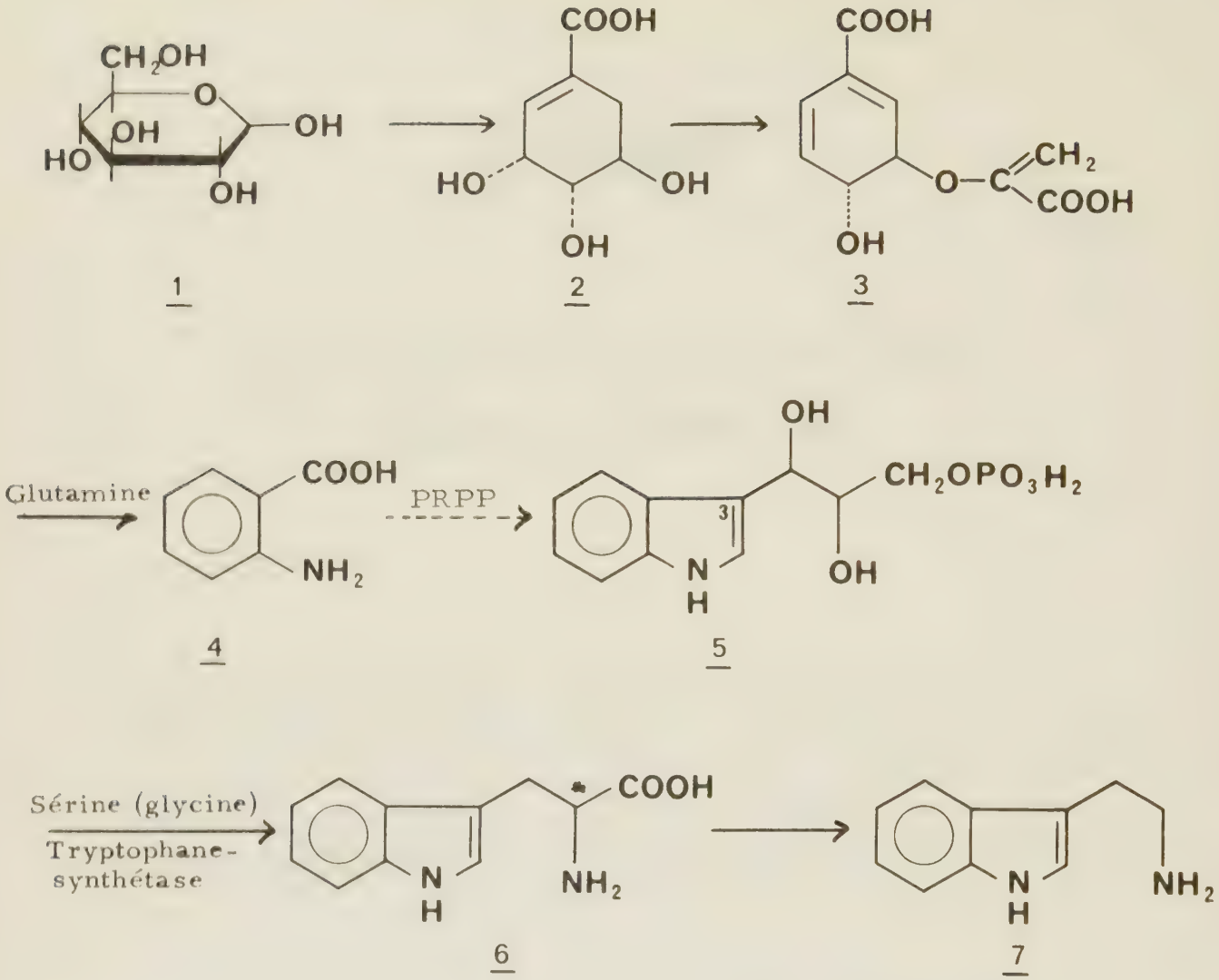
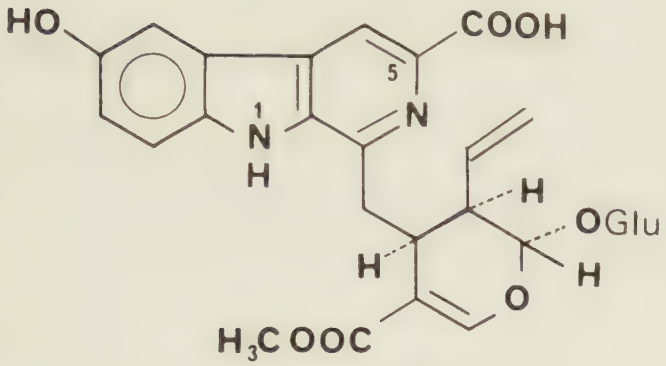


Schéma 1

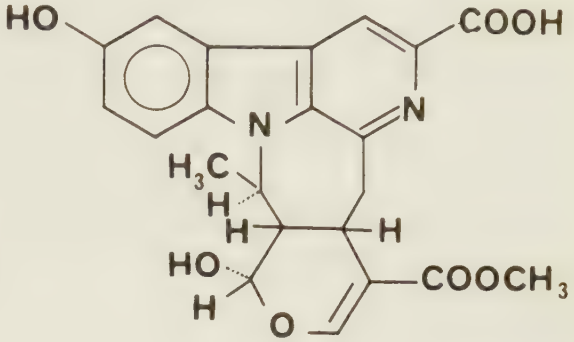
Toutefois, on ne sait si le tryptophane est décarboxylé en tryptamine, 7, avant d'être incorporé dans le squelette indolique, fait généralement admis (6, 7) à la suite de l'isolement du vincoside 30a, ou après la formation du noyau tétrahydro-β-carboline. Cette dernière hypothèse semblerait confirmée par la découverte d'alcaloïdes possédant un groupement carboxylique en position 5, la cordifoline, 8, et l'adifoline, 9 (8), et très récemment (9), la carboxy-5α strictosidine, 10.

Mais des expériences récentes d'incorporation différentielle de tryptophane 2-^{14}C et de tryptamine 2-^{14}C ou 3-^{14}C ou marquée au tritium, à des plants de Catharanthus roseus G. Don. (ex Vinca rosea L.), effectuées par LEETE (10) et KUTNEY, montrent

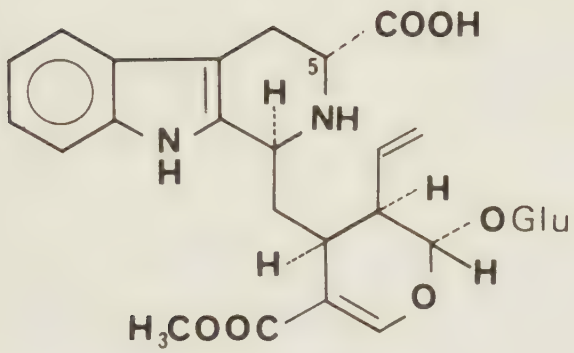
une meilleure incorporation du tryptophane que de la tryptamine dans la biosynthèse de la catharanthine, 11, de la vindoline, 12, et de l'ajmalicine, 13.



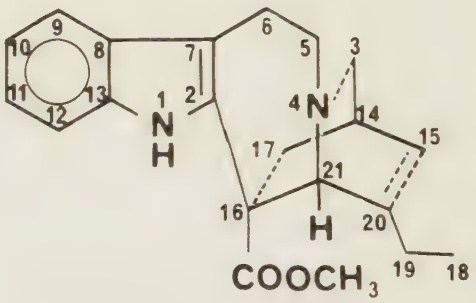
8



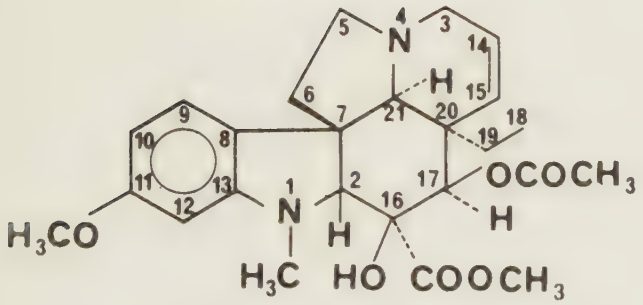
9



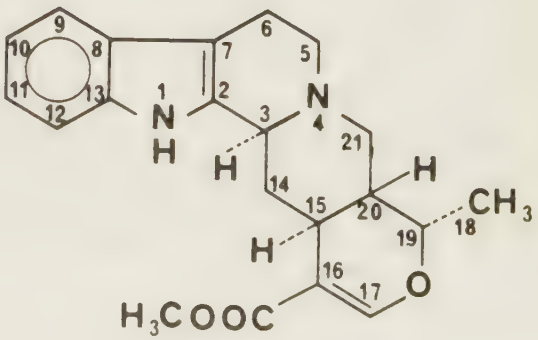
10



11*



12*



13*

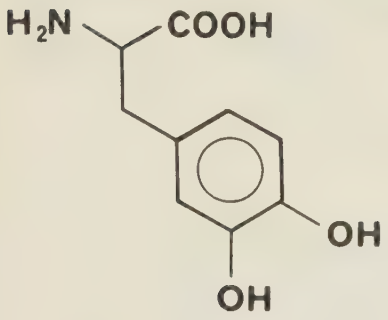
* - La numérotation est celle préconisée par J. LE MEN et W.I. TAYLOR, Experientia, 1965, p. 508.

2°) - BIOSYNTHESE DE L'UNITE EN C_9-C_{10} -

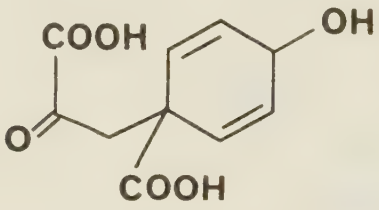
L'origine de l'unité en C_9-C_{10} qui s'unira au tryptophane a suggéré de nombreuses hypothèses.

Selon BARGER, HAHN et WOODWARD, en 1956 (13), le précurseur de cette partie non tryptaminique était la dihydroxyphénylalanine (DOPA), 14, issue de la tyrosine.

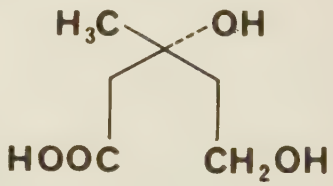
Pour WENKERT, en 1959 (14, 15), le précurseur pourrait être l'acide préphénique, 15. En fait, il a été démontré par la suite que l'acide shikimique, 2, précurseur de l'acide préphénique, ne participait qu'à la synthèse de la partie tryptaminique (2).



14



15



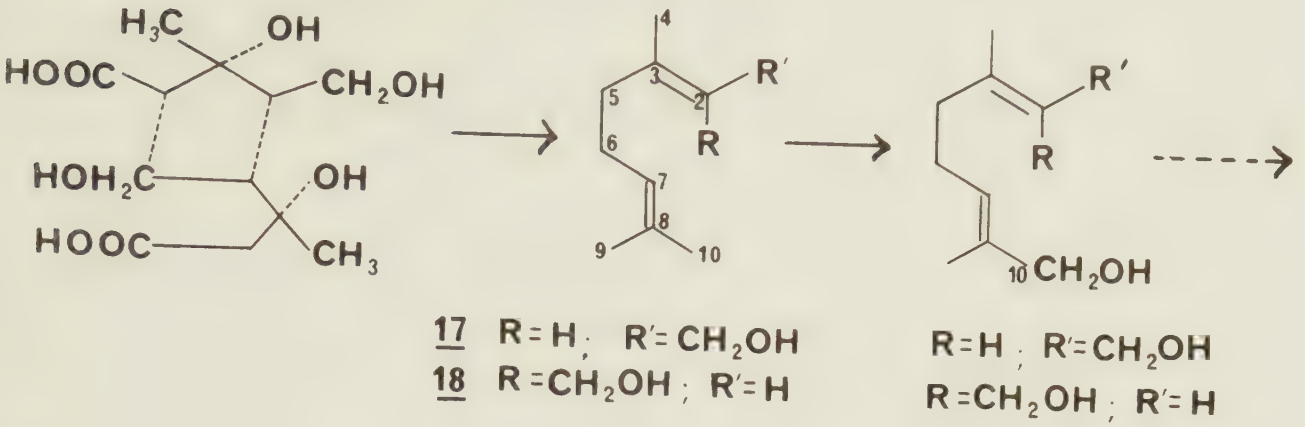
16

LEETE, en 1962 (16) avançait que l'unité en C_9-C_{10} provenait de l'union de trois molécules d'acétylcoenzyme A et d'une molécule de malonylcoenzyme A. Mais, comme il fut démontré qu'aucune unité en C_1 n'intervenait dans l'élaboration de l'unité en C_9-C_{10} (17, 18), toutes les hypothèses précédentes durent être abandonnées (19).

Une quatrième hypothèse proposée quasi-simultanément par THOMAS (20) et WENKERT (15) fait intervenir comme précurseur un monoterpène à squelette cyclopentanique. Cette hypothèse a reçu, depuis lors, de nombreuses confirmations irréfutables à la suite d'expériences d'incorporation de précurseurs marqués à des plantes connues pour synthétiser les principaux types d'alcaloïdes indoliques : Rauwolfia serpentina, Rhazya stricta et surtout Catharanthus roseus. De nombreuses équipes de chercheurs ont travaillé sur ce sujet : BATTERSBY, ARIGONI, LEETE, SCOTT, COSCIA, INOUYE.

Il est définitivement établi que l'unité en C_9-C_{10} des alcaloïdes indoliques des types Corynanthe, Iboga et Aspidosperma provient de l'acide mévalonique, 16 (21-23) (schéma II) : un assemblage tête-à-queue de deux unités mévaloniques conduit au géraniol, 17, et au nérol, 18, qui seront incorporés dans les

alcaloïdes (21, 22, 24). Géraniol et nérol sont hydroxylés en 10 (25, 26), puis transformés en acide désoxy-5 loganique, 19 (27).



17 R=H ; R'=CH_2OH
18 R=CH_2OH ; R'=H

R=H ; R'=CH_2OH
R=CH_2OH ; R'=H

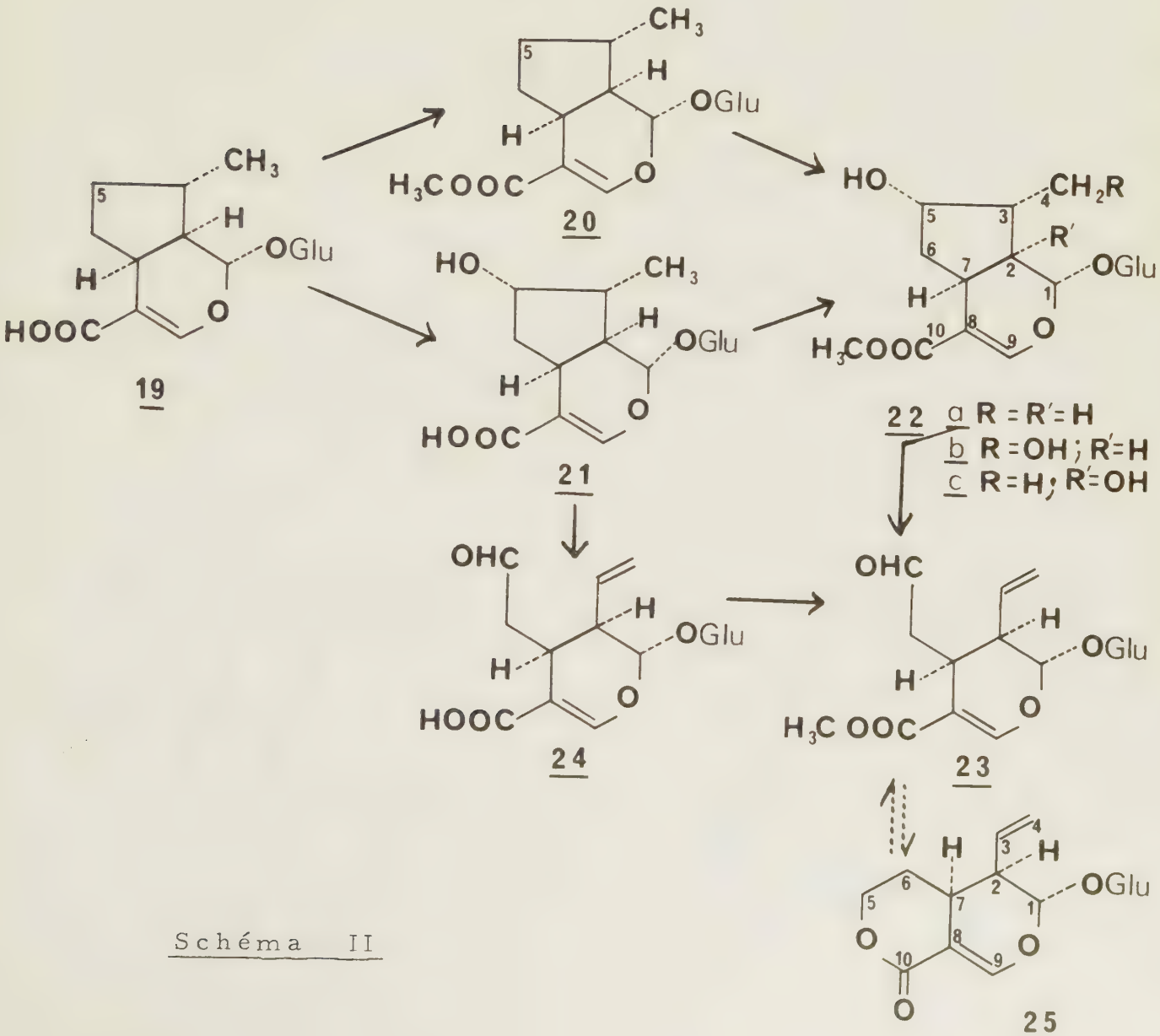


Schéma II

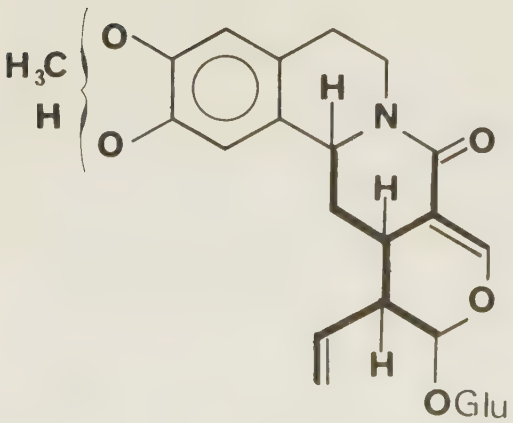
Ce dernier peut alors :

- ou bien être estérifié en désoxyloganoside, 20, puis hydroxylé en 5 (28) ;

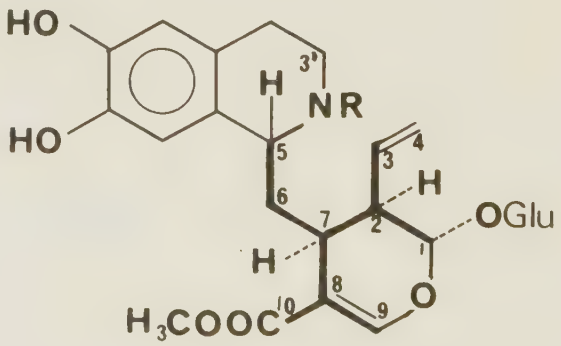
- ou bien être d'abord hydroxylé en 5 (acide loganique, 21), puis estérifié (29).

Les deux voies conduisent au loganoside 22a (10, 28-32), l'un des précurseurs les plus élaborés de l'unité en C_9-C_{10} des alcaloïdes indoliques (10, 17, 33). La transformation du loganoside en sécologanoside, 23, est supposée s'effectuer par fragmentation d'un hydroxy-loganoside, 22b ou 22c (34). Le sécologanoside peut aussi provenir de l'acide sécologanique, 24 (35), issu de la fragmentation de l'acide loganique, 21 : on a pu mettre en évidence (36) dans des plants de Catharanthus roseus, une méthyltransférase capable d'effectuer la méthylation en 10 pour conduire au loganoside et au sécologanoside à partir des acides correspondants. Le sécologanoside est le précurseur immédiat prévu par THOMAS (20), qui s'unira au tryptophane (10, 17, 37) ; il conduit réversiblement (37, 38) au sweroside, 25 : ceci explique que ce sécoiridoïde (et par là même la swertiamarine et le gentiopicroside dont il est le précurseur), dont la biosynthèse procède des mêmes étapes que le loganoside (29, 32, 38-40), puisse être incorporé par la plante.

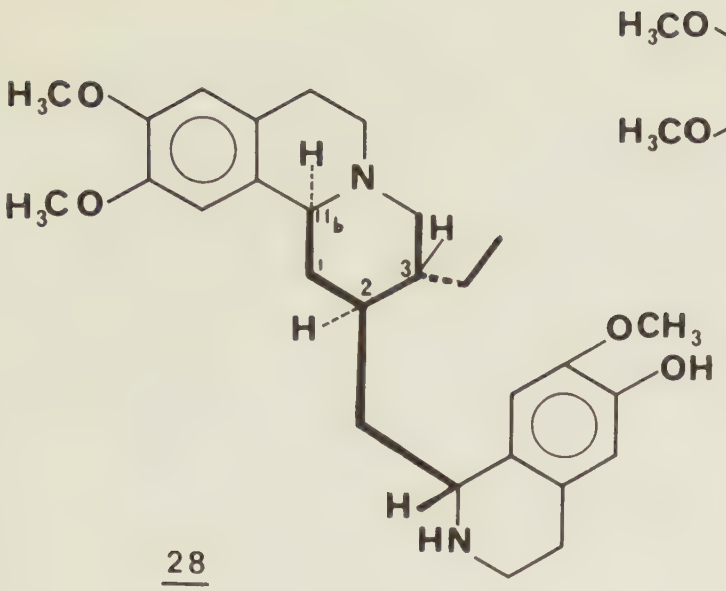
En outre, l'isolement de l'alangiside, 26, d'Alangium lamarckii (41), de l'ipécoside, 27b (42a, 42b) et de la céphaeline, 28, à partir de Cephaelis ipecacuanha, enfin l'isolement de la tubulosine, 29 (43) de Cassinopsis ilicifolia et les études de biogénèse (37, 47) confirment bien le rôle fondamental joué par le sécologanoside trouvé ici sous une forme plus ou moins masquée.



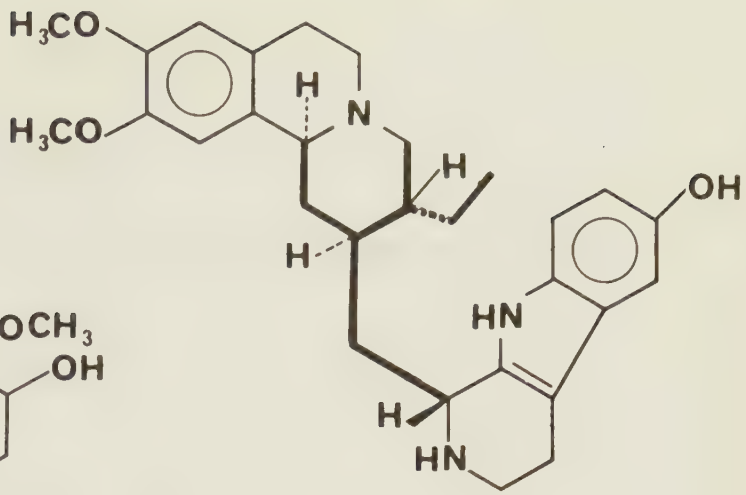
26



27a R=H
27b R=Ac

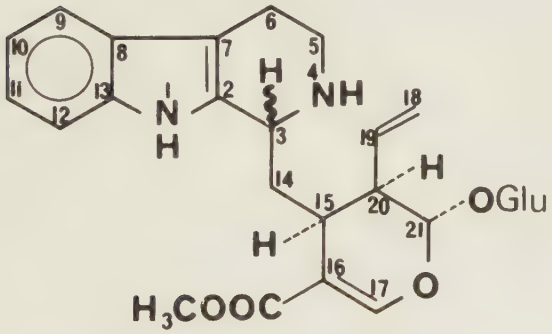


28

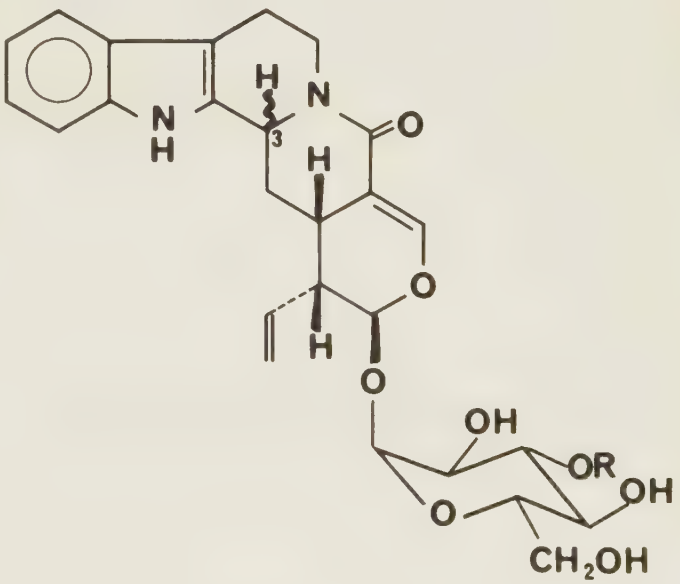


29

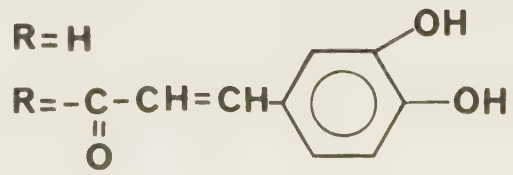
Un hétéroside où sont directement unis tryptamine et sécologanoside a été découvert à l'état naturel : le vincoside, 30a (6, 7, 44a) obtenu également par hémisynthèse. Son isomère, la strictosidine, 30b (45), les lactames 31a et 31b, ainsi que la rubescine, 31c (46), ester caféique du lactame 31a, existent aussi à l'état naturel.



30a Vincoside βC-3H
30b Strictosidine αC-3H



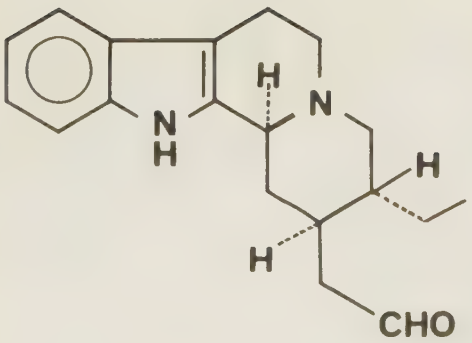
31a Vincosamide βC-3H, R=H
31b Strictosamide αC-3H, R=H
31c Rubescine βC-3H, R=



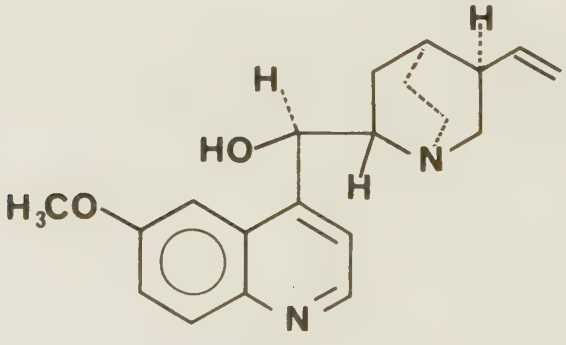
Le vincoside 30a représente l'étape fondamentale précédant la formation du noyau tétrahydro-β-carboline. Mais, un problème nouveau est à résoudre : toutes les expériences d'incorporation de vincoside marqué, de configuration β C-3H, à des plants de Catharanthus roseus sont positives (7) alors que la strictosidine de configuration α C-3H n'est pas incorporée. Les alcaloïdes isolés sont radioactifs à l'endroit prévu, mais dans les alcaloïdes du type de l'ajmalicine, 13, la configuration de l'hydrogène au niveau du C-3 est α, inverse de celle du vincoside qui lui a donné naissance. On doit donc admettre dans le schéma biogénétique une étape permettant l'inversion de l'hydrogène au niveau du C-3, sans oxydo-réduction en immonium $\diagup\!\overset{+}{N} = C\diagdown$, puisque dans les trois types d'alcaloïdes, il y a rétention du tritium lorsqu'on incorpore aux plants de Catharanthus roseus le 5-^{3}H loganoside, 22a (44b).

De même, si le sécologanoside radioactif est bien incorporé dans l'ipécoside 27b et les alcaloïdes de l'Ipéca comme la céphaeline, 28, le désacétylipécoside 3'-^{14}C, 27a, de configuration β C-5H est seul incorporé dans la céphaeline, 28, de stéréochimie correspondante α C_{11b}-H (et non le désacétylisoipécoside α C-5H) (47).

La biogénèse des alcaloïdes des Quinquinas, apparentés aux alcaloïdes indoliques, a aussi été clarifiée. L'incorporation du mévalonate, du géraniol, du loganoside, du vincoside, du sweroside et du corynanthéal, 32 (48) prouve l'origine monoterpénique de la quinine, 33.



32

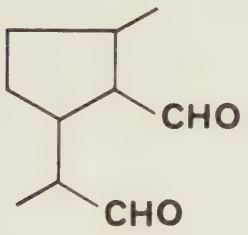


33

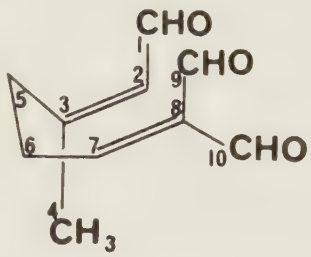
De l'acide mévalonique au sécologanoside, certaines étapes de la biogénèse (cf. schéma II) restent encore inconnues. BATTERSBY (17) avait suggéré un cheminement biosynthétique incluant le citronellal et l'iridodial, 34. Mais, des expériences effectuées par LEETE (49) avec de l'iridodial marqué administré à des plants de Catharanthus roseus, montrent la non-incorporation du dialdéhyde dans la vindoline, 12

ARIGONI propose un intermédiaire trialdéhydique, 35, entre géraniol, 17, et acide désoxyloganique, 19, dont la cyclisation entraîne l'équivalence des carbones 9 et 10, ce qui explique le fait, connu depuis longtemps, de l'équipartition de la radioactivité initiale du C_{10} du loganoside entre les carbones 9 et 10 des produits dérivés (26).

Des données manquent donc encore sur les étapes conduisant du géraniol au loganoside, mais la connaissance précise de ces étapes semble proche.



34



35

3°) - CONDENSATION DE LA PARTIE TRYPTAMINIQUE ET DE L'UNITE EN C_9-C_{10} -

La condensation de la partie tryptamine et de l'unité en C_9-C_{10}, dont l'équivalent, in vitro, porte le nom de condensation de Pictet-Spengler, conduit aux différents types d'alcaloïdes indoliques (schéma III).

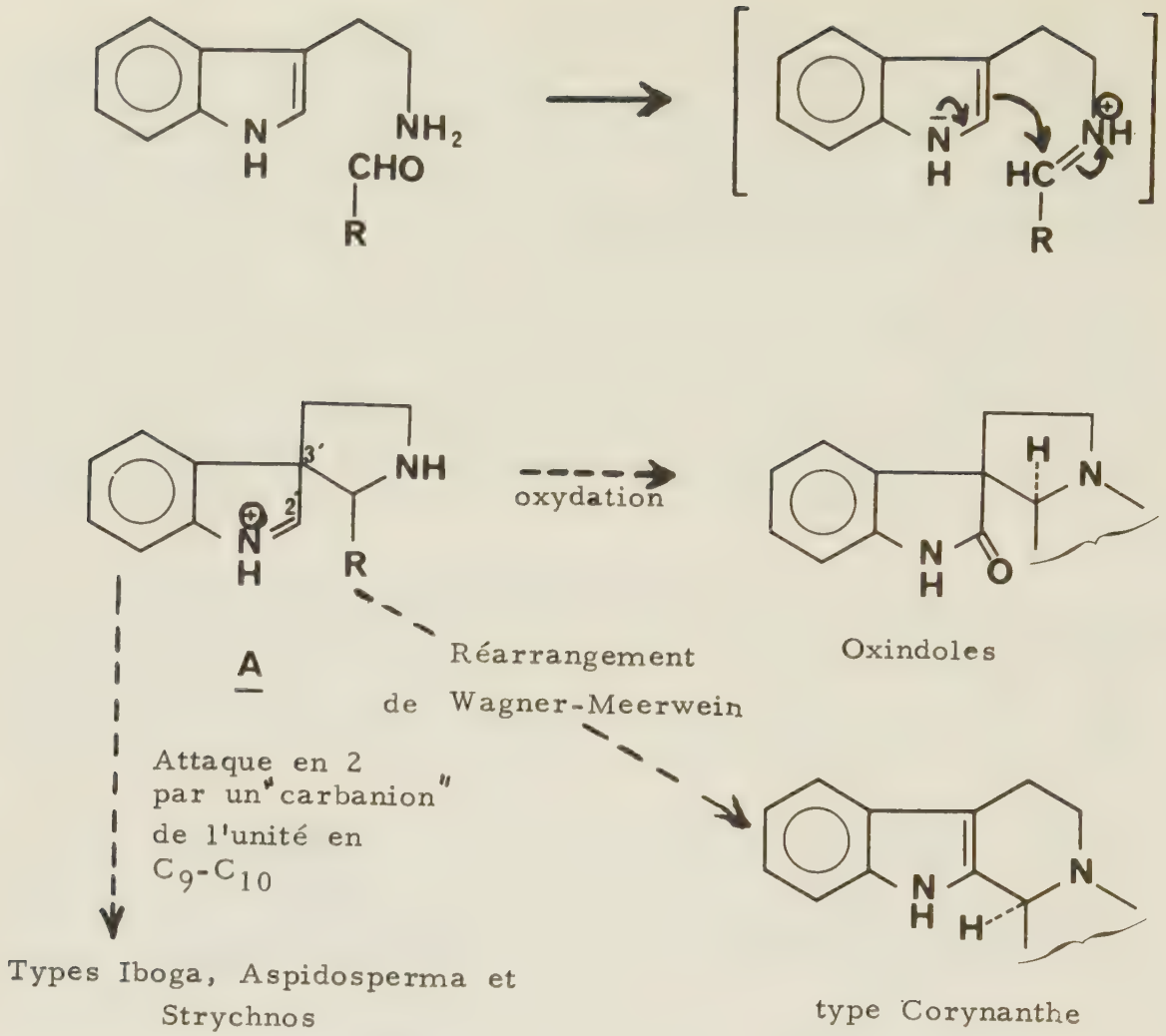
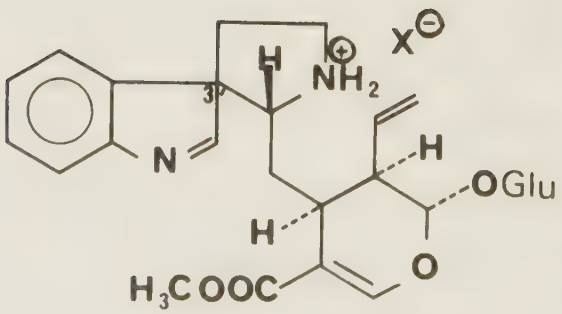

oxydation
A
Réarrangement
de Wagner-Meerwein
Oxindoles
Attaque en 2
par un "carbanion"
de l'unité en
C_9-C_{10}
Types Iboga, Aspidosperma et
Strychnos
type Corynanthe

Schéma III

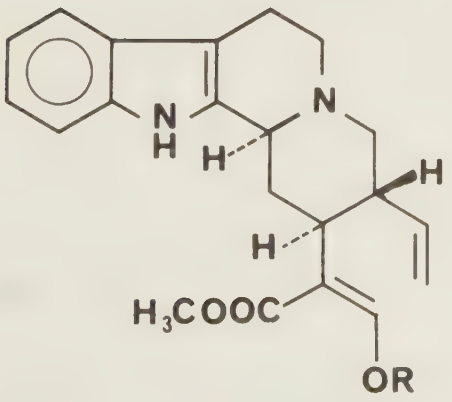

OGlu
H_3COOC

L'ion spiro 3', 3'-indolium A , dont la formation est préférentielle (12) (BATTERSBY semble même l'avoir isolé sous la forme du composé 36 lors de la synthèse du vincoside (7)), peut subir divers types de réactions :

- oxydation du carbone 2' conduisant aux alcaloïdes oxindoliques.
- attaque par un carbanion (en C-16) de l'unité en C_9-C_{10} sur le carbone 2' conduisant aux alcaloïdes de type "Strychnos" (ex. : akuammicine, 40), puis plus tard, aux alcaloïdes de type "Aspidosperma" (ex. : vindoline, 12) ou Iboga (ex. : catharanthine, 11).
- réarrangement en β-carboline donnant naissance aux alcaloïdes de type "Corynanthe" (ex. : ajmalicine, 13).

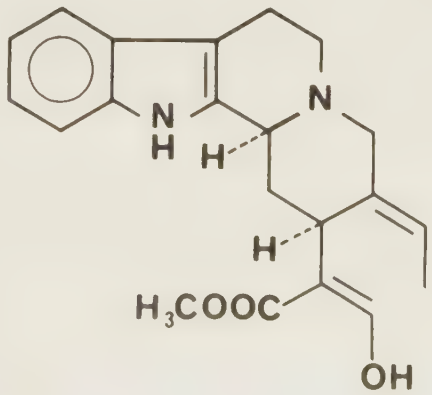
Les modifications fonctionnelles du noyau aromatique (hydroxylation, méthylation des phénols) interviennent vraisemblablement une fois le squelette édifié (11).

Des expériences récentes ont en outre permis de préciser les relations existant entre les différents types d'alcaloïdes. In vivo, SCOTT (50) a montré, sur de jeunes plants de Catharanthus roseus, l'apparition successive du vincoside, 30a, de la corynanthéine, 37, et du corynanthéine-aldéhyde, 38 (type I), de la geissoschizine, 39 (type I), puis de l'akuammicine, 40 (type Strychnos) de la stemmadénine, 41a (type I), de la tabersonine, 42 (type III) et enfin de la catharanthine, 11, et de la coronaridine, 43 (type II). BATTERSBY (51a) a indépendamment démontré aussi ce réarrangement, in vivo, de la geissoschizine en akuammicine, stemmadénine, tabersonine et catharanthine.

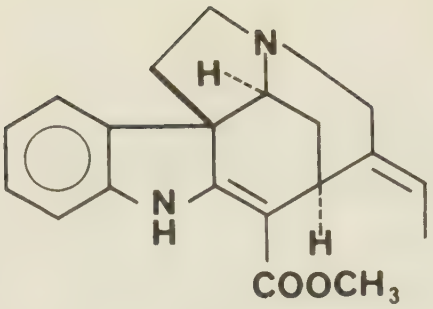


37 R=CH_3

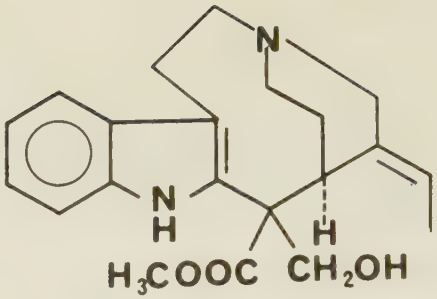
38 R=H



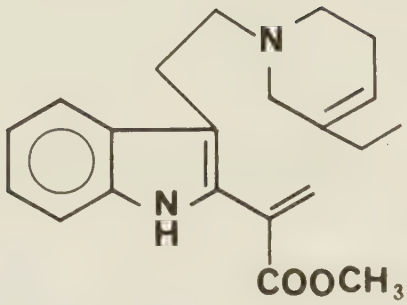
39



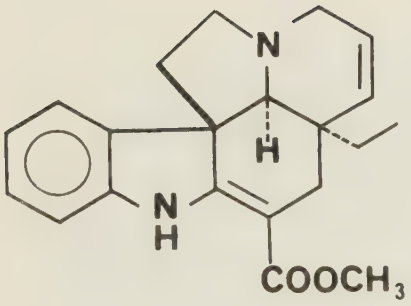
40



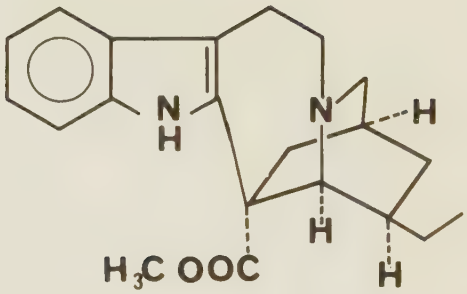
41a



41b



42



43

KUTNEY et coll. (51b) enfin, en administrant à de jeunes plants de Catharanthus roseus de la secodine, 41b, doublement marquée et en isolant la vindoline, 12 radioactive, ont pu vérifier le schéma imaginé par WENKERT (51c) dix ans plus tôt pour rationnaliser la formation du squelette Aspidosperma.

In vitro, les interconversions de ces types ont été obtenues par SCOTT (52) par chauffage des alcaloïdes dans l'acide acétique. Mais ces résultats contestables ont été effectivement contestés (53, 54).

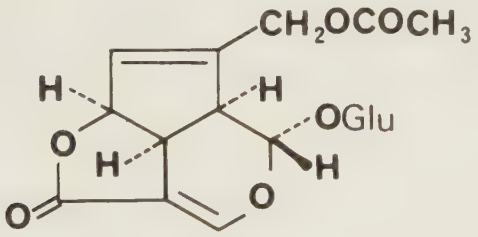
La biosynthèse des alcaloïdes indoliques est donc connue dans sa quasi-totalité (34, 55 - 58). Directement rattachée à ce problème de biogénèse, la présence, dans de nombreuses plantes, d'hétérosides monoterpéniques proches du loganoside, élargit le champs des précurseurs de l'unité en C_9-C_{10} des alcaloïdes indoliques.

☆ ☆

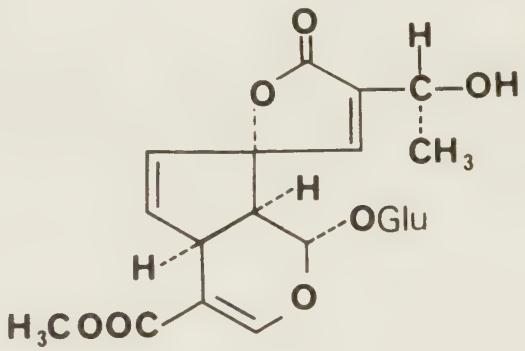
Chapitre III

Rappel sur les hétérosides monoterpéniques

Les plus anciennement connus semblent être le loganoside, 22a (1835) et l'aspéruloside, 44 (1851), mais le squelette cyclopentanique n'a été reconnu qu'en 1958 par HALPERN et SCHMID (59) avec le plumiéride, 45.



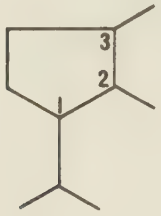
44



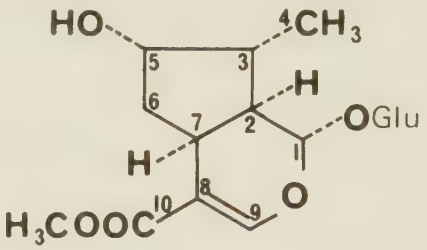
45

Le développement des méthodes physiques d'analyse structurale (spectrométrie de masse, de RMN, Rayons X) a permis d'élucider plus rapidement les structures de ces composés : ils constituent une classe très riche dont l'importance se justifie en partie par le rôle de ces hétérosides dans la biogénèse de certains types d'alcaloïdes. En recherchant systématiquement ceux susceptibles de faire progresser le schéma biogénétique, un grand nombre a été trouvé. Le type général dérive du D.I.C., 46 (Diméthyl-2,3 Isopropyl-1 Cyclopentane) auquel se lie la molécule de D-glucose, sucre le

plus généralement rencontré. Le loganoside 22a est l'exemple de ce type structural le plus intéressant du point de vue biosynthétique (chapitre II).



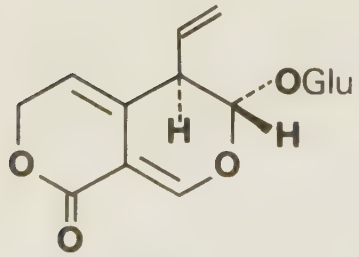
46



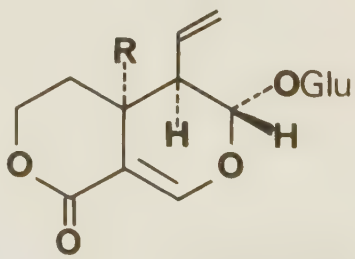
22a

Mais, à côté des iridoïdes (terme général proposé par BRIGGS en 1963 à propos de l'aspéruloside et qui rappelle la parenté de ces hétérosides avec l'iridodial, 34), il existe les sécoiridoïdes où la liaison C_3-C_5 est rompue : sécologanoside, 23 (37, 60), que l'on retrouve plus ou moins masqué, par exemple dans l'ipécoside 27b (42a, 42b), l'alangiside, 26 (41), le vincoside 30a (6, 7, 44), son isomère la strictosidine, 30b (45) et leurs lactames 31a et 31b et tout récemment, dans la rubescine, 31c (46) et la carboxy-5α strictosidine, 10 (9) proche de la cordifoline, 8.

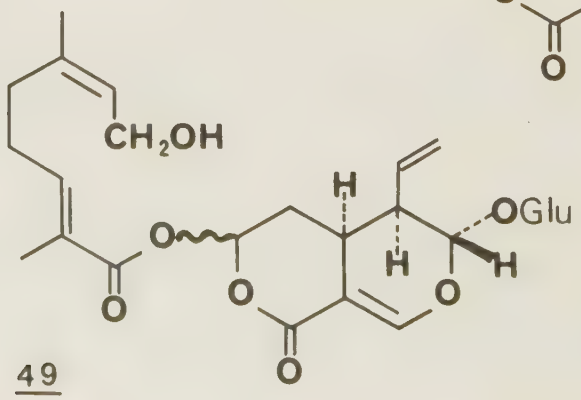
Aux sécoiridoïdes, on peut rattacher les "amaroïdes" où la liaison C_3-C_5 est rompue, et où l'hydroxyle en C_5 est estérifié par le groupement carboxylique en C_8 (numérotation du loganoside 22a) : sweroside 25, gentiopicroside, 47 et swertiamarine, 48 (61), foliamenthine 49 (26, 62), amarogentine 50a et amaroswerine, 50b (63, 64).



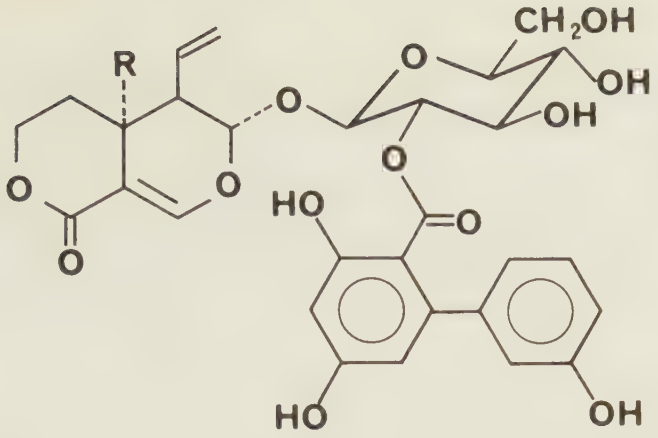
47



48 R=OH
25 R=H



49

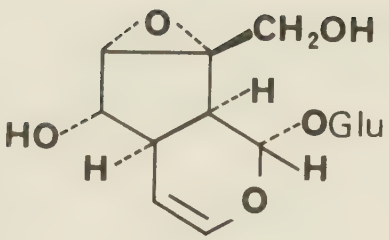


50a R=H
50b R=OH

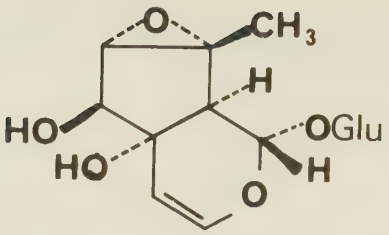
On rencontre ces hétérosides dans des familles botaniques très diverses : Loganiacées (Strychnos, Anthocleista), Gentianacées (Menyanthes), Oléacées (Olea, Jasminum), Rubiacées (Gardenia, Cephaelis), Apocynacées (Catharanthus, Rhazya, Rauwolfia). Mais, il est intéressant d'observer que, selon la séquence phylogénétique d'Hutchinson (65), toutes ces familles sont très proches les unes des autres ; on pourra ainsi trouver à la fois des plantes à hétérosides monoterpéniques dépourvues d'alcaloïdes (Vitex, Gentiana, Verbena) et des plantes synthétisant hétérosides et alcaloïdes (Strychnos, Catharanthus...), plantes en apparence différentes mais appartenant en fait au même phylum.

Une revue détaillée (1969) des hétérosides à squelette cyclopentanique est due à BOBBITT et SEGEBARTH (55). PLOUVIER a effectué, en 1971, une revue plus générale incluant les sécoiridoïdes (66).

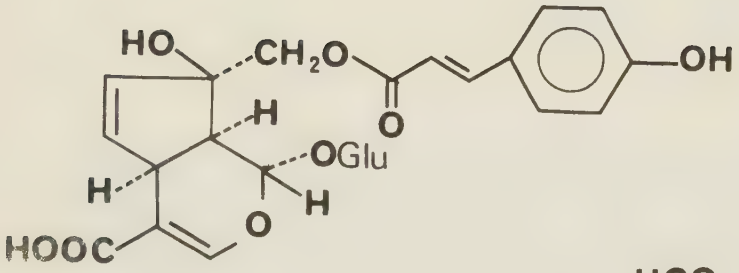
On rencontre des hétérosides oxydés, voire soufrés, au niveau des différents atomes de carbone de la génine. D'autres possèdent un pont éther-oxyde sur le noyau cyclopentanique comme le catalpol 51a (67a) et le procumbide 51b (67b). Très récemment, d'autres hétérosides ont été découverts : outre l'alangiside 26 (41), la carboxy-5α strictosidine 10 (9) et la rubescine 31c (46), précédemment cités, on rencontre le vaccinoside 52 (68) de Vaccinium bracteatum (Ericacées), l'amphicoside 53 (69) de Amphicome emodi (Bignoniacées), le gentioside 54 (70) et le gentioflavoside, 55 (71) de divers Gentiana, le linarioside 56 (72) de Linaria japonica (Scrofulariacées), premier exemple d'iridoïde chloré.



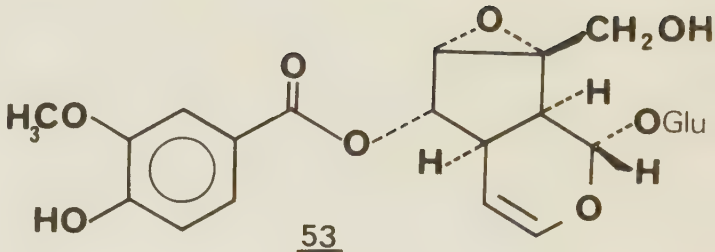
51a



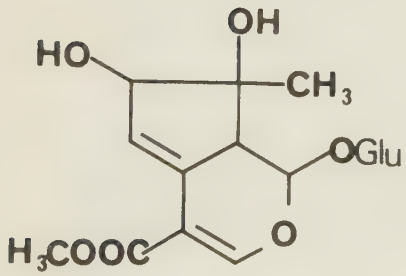
51b



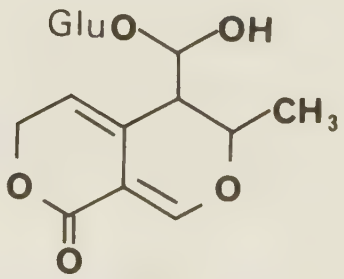
52



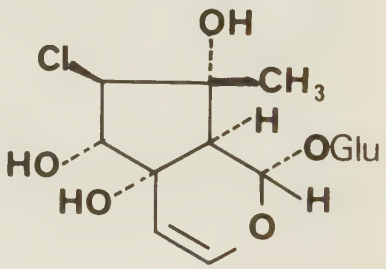
53



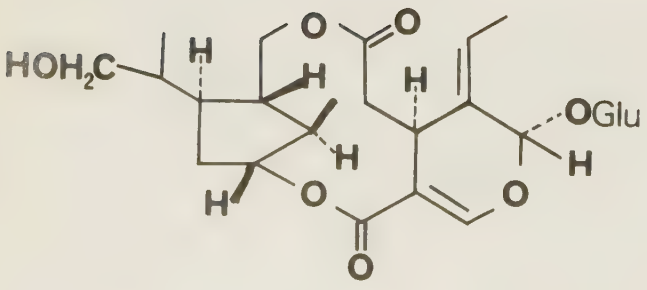
54



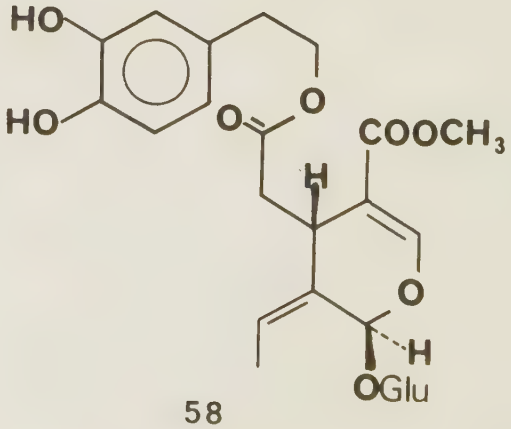
55



56



57

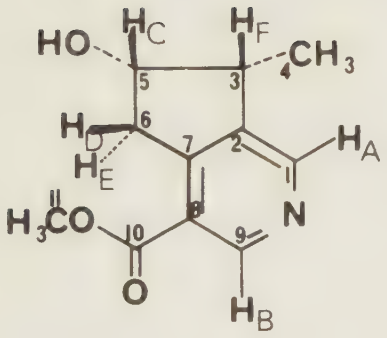


58

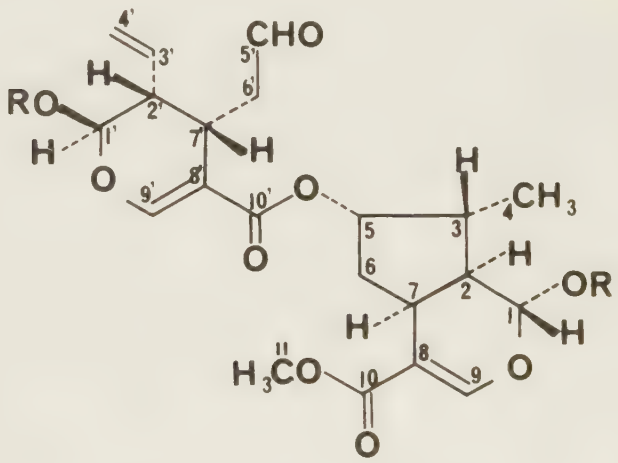
Parmi ce grand nombre de glucosides, certains émergent pour leur intérêt biogénétique possible, la foliamenthine, 49 (26, 62), la jasminine 57 (73). En effet, par rapport au géraniol et au nérol, ces composés ont des carbones fonctionnalisés, ce qui peut correspondre à des intermédiaires du passage géraniol→ loganoside. INOUYE a récemment démontré la biosynthèse de la jasminine 57 et de l'oleuropéoside 58 (74) à partir du sécologanoside 23.

La découverte dans une plante indonésienne : Cantleya corniculata (Becc.) Howard, Icacinacées, d'un alcaloïde artefact, la cantleyine 59 (75, 76), nous a conduits à rechercher son précurseur hétérosidique.

L'hypothèse d'un glucoside de type hydroxy-loganoside 22c (p.13) n'a pu être vérifiée. Mais, nous avons pu isoler un hétéroside "dimère", le cantleyoside 60a (77), représentant l'union du sécologanoside 23 et du loganoside 22a. La cantleyine, 59, provient très vraisemblablement du cantleyoside, le loganoside libéré pouvant, sous l'action de l'ammoniaque, donner naissance à la cantleyine (76).



59



60a R = β-D-glucose

60b R = Tétraacétylglucose

☆ ☆

Chapitre IV

Exposé des travaux personnels : Etude chimique de Cantleya corniculata (Becc.) Howard, Icacinacées

1°) - GENERALITES BOTANIQUES -

Le genre Cantleya (Ridl.) est un genre monotypique de la famille des Icacinacées, comprenant une seule espèce : Cantleya corniculata (Becc.) Howard (78a).

Cette espèce a pour synonymes, Platea corniculata Becc., Urandra corniculata (Becc.) Foxworthy, Cantleya johorica Ridley et Stemonurus corniculatus (Becc.) Ridley. Mais, les dernières révisions de la famille (78b-d) la décrivent sous le nom de Cantleya corniculata (Becc.) Howard.

Il s'agit d'un arbre de taille moyenne (10-25m) à feuilles alternes, acuminées, à bord lisse. Les fleurs, de type 5, sont hermaphrodites. Les pétales, valvaires, portent une crête longitudinale sur leur face interne. Les étamines alternant avec les pétales, portent sur leurs filets des poils glanduleux. L'ovaire uniloculaire est dépourvu de style. Le stigmate est immergé au centre d'un épaississement des parois de l'ovaire. Le fruit est inconnu (78e).

Cet arbre fournit un bois dur, de bonne conservation, utilisé dans les constructions domestiques et navales. On le trouve à Sumatra, dans la péninsule de Malaisie et dans l'Ile de Bornéo.

Son nom vernaculaire (langue Batak) est "Garok betina".

L'espèce n'a pas, à notre connaissance, fait jusqu'ici l'objet de recherches chimiques.

Une autre Icacinacée d'Afrique du Sud, appartenant à un autre genre : Cassinopsis ilicifolia (43), renferme la tubulosine, 29, représentant l'assemblage d'une unité terpénique, d'une unité DOPA et d'une unité tryptamine.

2°) - ISOLEMENT ET CARACTERISATION D'UN ALCALOIDE-ARTEFACT, LA CANTLEYINE -

a) - Extraction -

Les écorces de tronc de Cantleya corniculata, broyées, sont alcalinisées par une solution aqueuse d'ammoniaque, puis extraites par de l'éther.

Les alcaloïdes totaux, isolés de la manière habituelle, sont obtenus avec un faible rendement (0,03%). La chromatographie de partage sur alumine conduit à un produit cristallisant dans l'éther, qui est encore purifié par sublimation sous vide poussé.

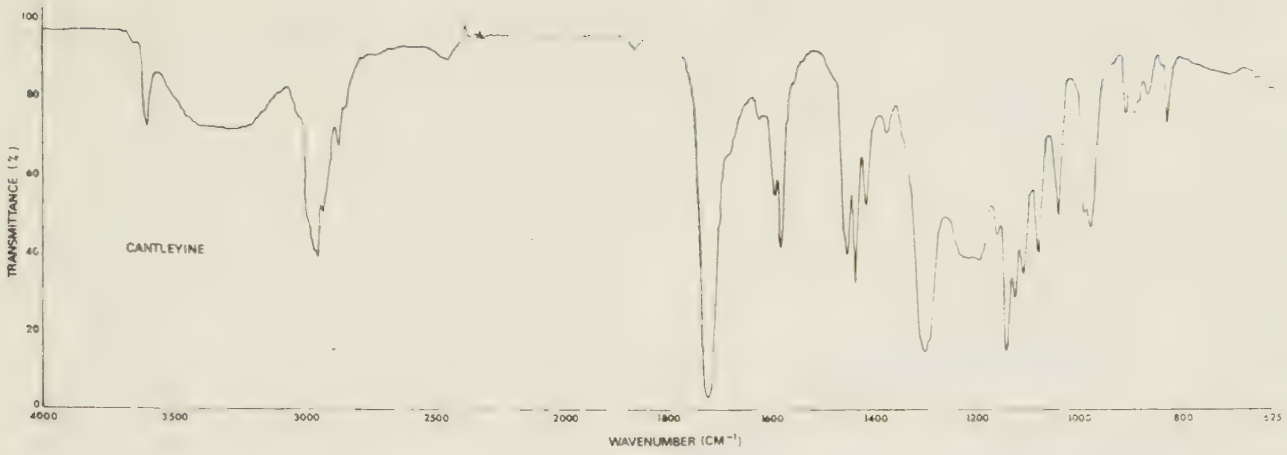
$$F = 130° \qquad [\alpha]_D^{20} = -40° \ (CHCl_3, \ c = 1)$$

b) - Etude spectrale de la cantleyine -

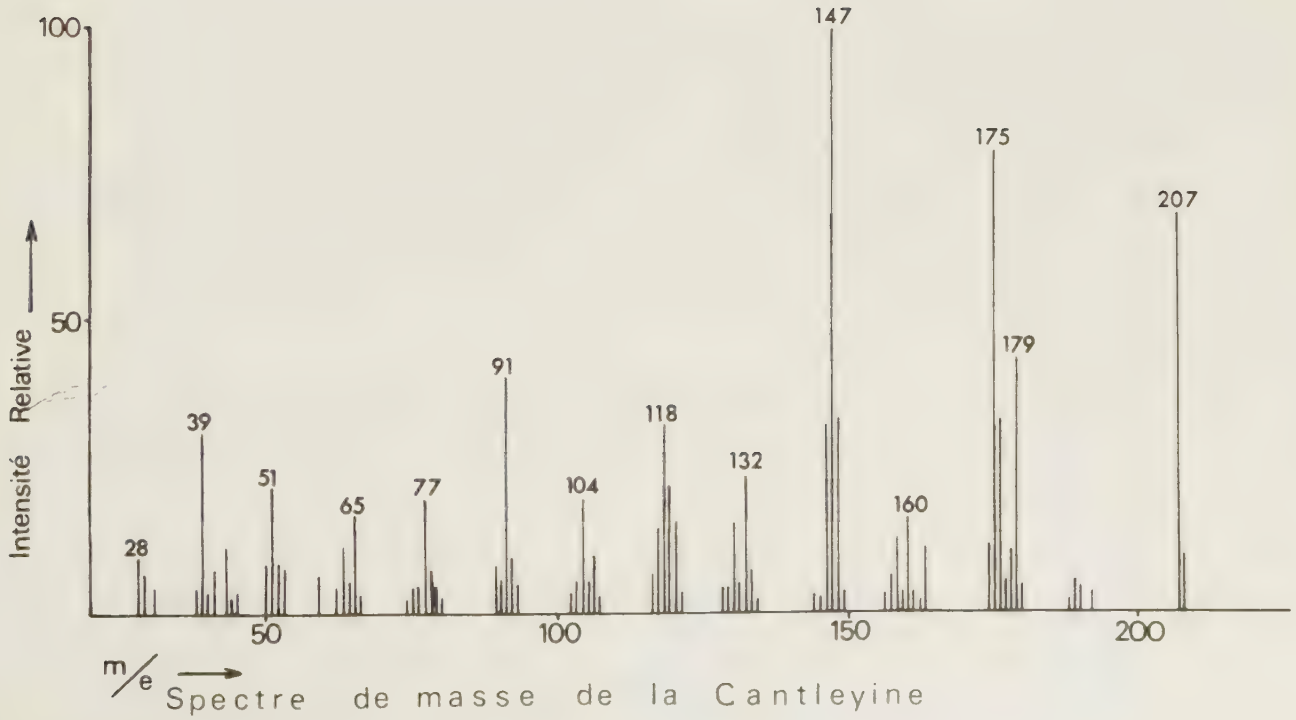
. Le spectre IR (CCl_4) de la cantleyine présente des bandes à 3633cm^{-1} (OH secondaire), 1720cm^{-1} (ester conjugué) et 1595-1585cm^{-1} (pyridine).

. Le spectre UV de la cantleyine, mesuré en solution dans l'éthanol, montre un maximum à 274nm (log ϵ = 3,36) et une inflexion à 278nm (log ϵ = 3,31), caractéristiques de l'enchaînement méthoxycarbonyl-8 pyridine. Ce spectre subit peu de modifications en milieu acide ou alcalin.

. Le spectre de masse comprend en plus du pic moléculaire à m/e 207 (haute résolution : tr. = 207,0906 ; calc. pour $C_{11}H_{13}NO_3$ = 207,0896), trois pics principaux à m/e 179, 175 et 147 pouvant correspondre aux fragmentations indiquées (schéma IV).



Spectre IR de la Cantleyine



Spectre de masse de la Cantleyine

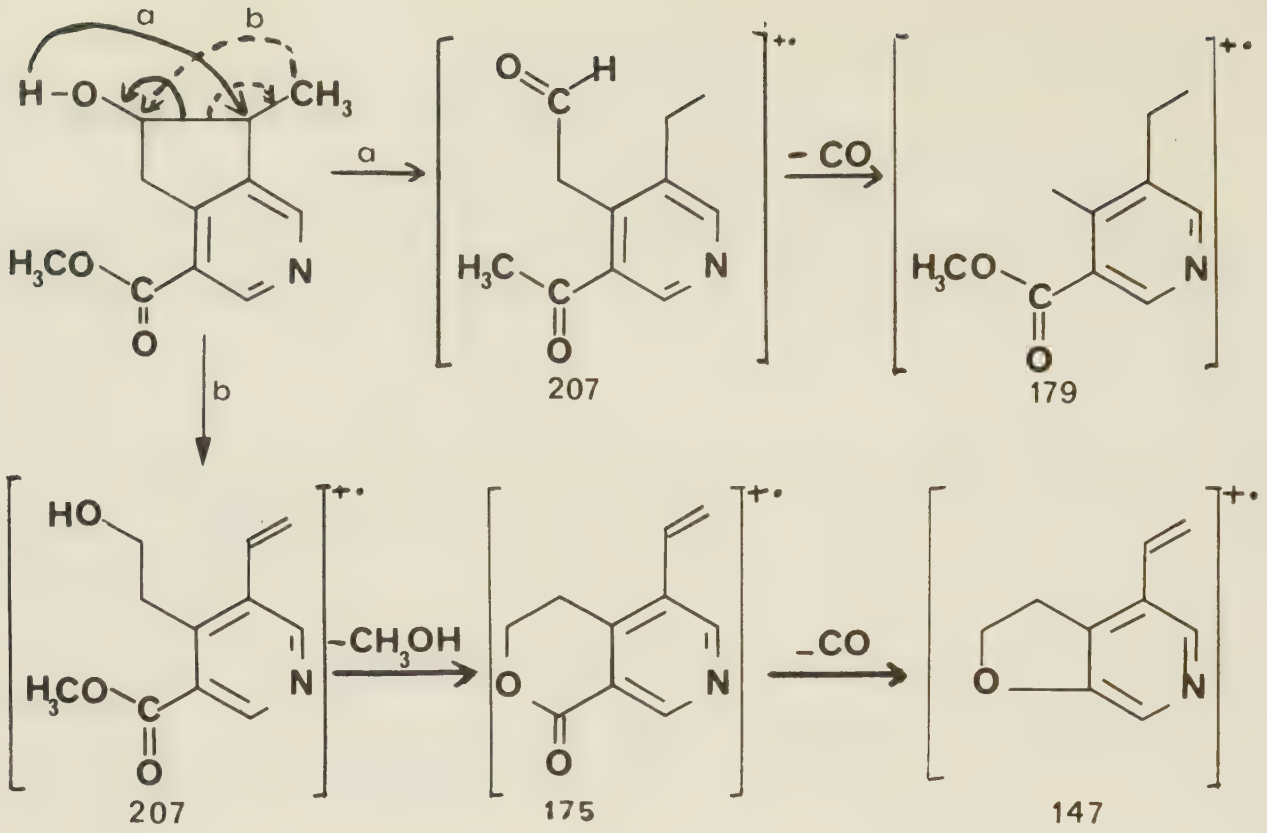
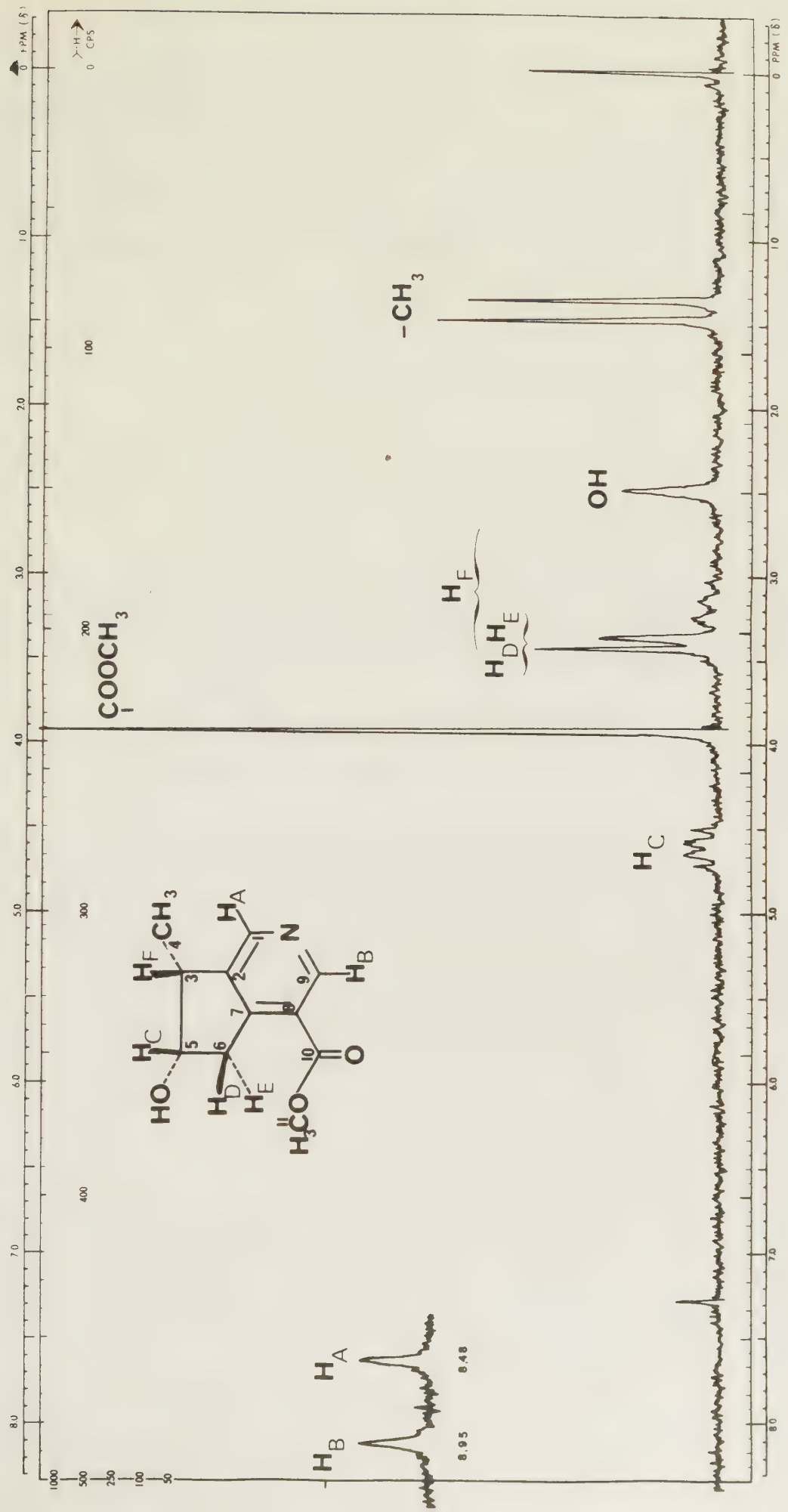


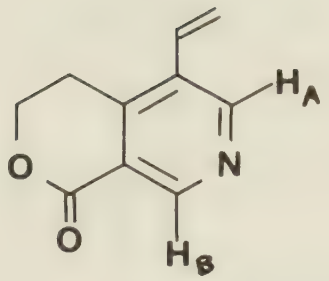
Schéma IV

. Le spectre de RMN comporte à 8,95 δ et 8,48 δ deux singulets attribuables aux protons H_B et H_A. Des valeurs analogues sont observées dans le cas de la gentianine 61 (79) autre alcaloïde à squelette semblable (9,03 δ et 8,75 δ respectivement). Le proton H_C (partie X d'un système ABX) apparaît à 4,62 δ sous la forme d'un multiplet à 4 raies. Les trois protons du groupe carbométhoxyle sont à 3,93 δ (s). Les protons H_D et H_E (partie AB du système ABX) apparaissent à 3,40 δ sous forme d'un multiplet tandis que le proton H_F forme un quadruplet dédoublé centré à 3,25 δ (J=5Hz ; J'=7Hz). Un proton hydroxylique vers 2,5 δ disparaît par deutériation. Enfin le groupe méthyle en C_3 forme à 1,42 δ un doublet (J'=7Hz).

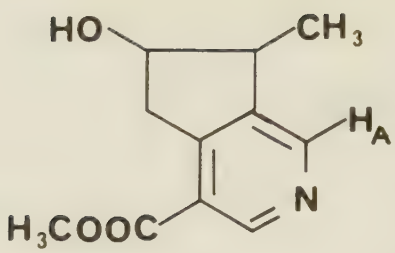
Toutes ces données sont en accord avec les formules planes 62 et 63 mais ne permettent pas de choisir l'une d'entre elles.



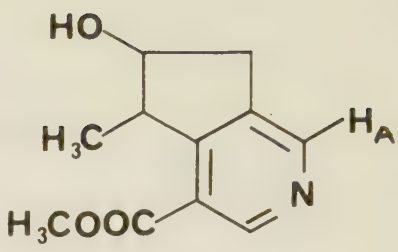
Spectre de RMN de la Cantleyine



61



62



63

L'étude de l'effet nucléaire Overhauser (NOE) n'apporte pas non plus d'argument direct en faveur de l'une ou l'autre de ces deux formules.

L'irradiation des protons du groupe méthyle ne produit aucun changement d'intensité du signal dû au proton H_A, mais la distance méthyle-H_A (2,6 Å) est à la limite permise pour la mise en évidence d'un effet Overhauser bien net.

L'irradiation des protons du groupe carbométhoxyle n'influe pas non plus sur l'intensité du signal des protons du groupe méthyle, ce qui peut être un argument en faveur de la structure 62 plutôt que 63.

Les données spectrales ne permettent donc pas de choisir la structure 62, plus vraisemblable du point de vue biogénétique.

c) - Corrélation avec le loganoside -

Une corrélation avec le loganoside permet de lever le doute quant à la structure de la cantleyine et d'en élucider du même coup la stéréochimie.

L'action de l'émulsine (β-glucosidase) sur le loganoside, 22a, dont la structure est parfaitement connue (31, 80) et dont la synthèse totale a pu être réalisée (81), suivie de l'action de l'ammoniaque sous atmosphère d'azote, puis de l'acide chlorhydrique et à nouveau de l'ammoniaque conduit, après extraction, mais avec un très faible rendement, à un produit cristallisé, en tous points identique à la cantleyine, 59.

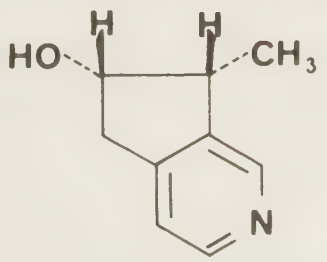
KOCH (79) et KUBOTA (82), à partir de la swertiamarine, 48, CANONICA (83) et KUBOTA (84) à partir du gentiopicroside, 47, ont obtenu, dans des conditions plus sévères, une transformation similaire, en gentianine, 61. Ces auteurs ont démontré que la gentianine était un artefact prenant naissance en cours d'extraction sous l'action de l'ammoniaque. Cette transformation des deux sécoiridoïdes, gentiopicroside 47 et swertiamarine 48 en gentianine 61, a d'ailleurs servi plus tard à COSCIA (40) et à INOUYE (39), lors d'expériences d'incorporation de précurseurs marqués à des plants de Swertia, à déterminer le sort des atomes d'hydrogène du mévalonate 16 dans le gentiopicroside 47.

d) - La cantleyine est un artefact -

Le fait que la gentianine était un artefact nous a conduits à penser qu'il pouvait en être de même de la cantleyine. Effectivement, lorsque les écorces de tronc de Cantleya corniculata sont alcalinisées non par de l'ammoniaque mais par une solution aqueuse de carbonate de sodium, il ne se forme pas de traces décelables d'alcaloïdes.

e) - Alcaloïdes analogues à la cantleyine -

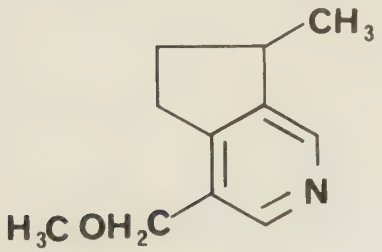
Récemment, après avoir extrait du Rauwolfia verticillata (85) un alcaloïde voisin de la cantleyine, le RW 47, 64, isolé également de Alstonia venenata (86) sous le nom de vénoterpine, JOHNS, LAMBERTON et coll. ont isolé postérieurement à ce travail (75), la cantleyine de diverses espèces de Jasminum (Oléacées) (87) ; N.G. BISSET et coll. (88) l'ont retrouvée dans le péricarpe de Strychnos nux-vomica (Loganiacées).



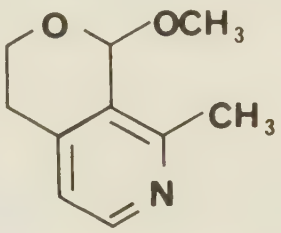
64

Une mise au point (89) a été effectuée par LE MEN et coll. sur ces alcaloïdes dérivés du D. I. C.

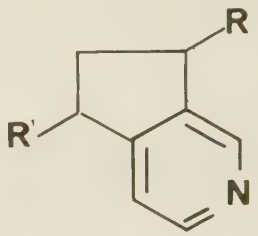
Depuis cette revue, il faut signaler la découverte d'alcaloïdes monoterpéniques comme la valérianine, 65 (90), l'oliviéridine, 66 (91) et la pédicularine, 67 (92), de structure encore imprécise.



65



66

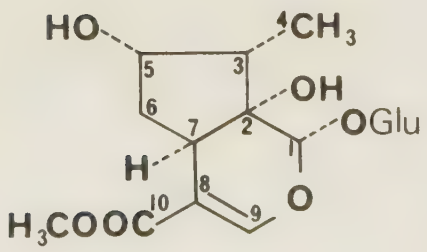


67

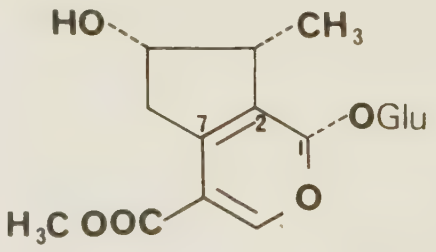
R=CH3 ; R'=COOH
R=COOH ; R'=CH3

f) - Hypothèses sur la nature du précurseur de la cantleyine -

Une fois la constitution de la cantleyine, 59, connue, il était logique de penser que cet alcaloïde prenait naissance à partir d'un précurseur hétérosidique monoterpénique du groupe du D. I. C. : il pouvait s'agir soit d'un hydroxy-2 loganoside, de type 22c, soit d'un déhydro-2,7 loganoside, 68.



22c



68

Il n'a toutefois pas été possible de mettre en évidence, dans les extraits de Cantleya corniculata, le loganoside ou ses dérivés précédemment cités. Mais le fait que le loganoside puisse

donner naissance à la cantleyine (cf. ci-dessus) et la découverte du cantleyoside, 60a, qui possède une unité loganoside, permettent de supposer que la cantleyine, 59, prend naissance à partir du cantleyoside 60a.

3°) - ISOLEMENT ET CARACTERISATION DU PRECURSEUR HETEROSIDIQUE PROBABLE DE LA CANTLEYINE : LE CANTLEYOSIDE -

a) - Extraction -

Les écorces de tronc de Cantleya corniculata sont broyées, dégraissées par de l'éther de pétrole, puis soumises à une macération alcoolique. L'extrait obtenu est alors soumis à une séparation par contre-courant dans le système n-butanol/eau.

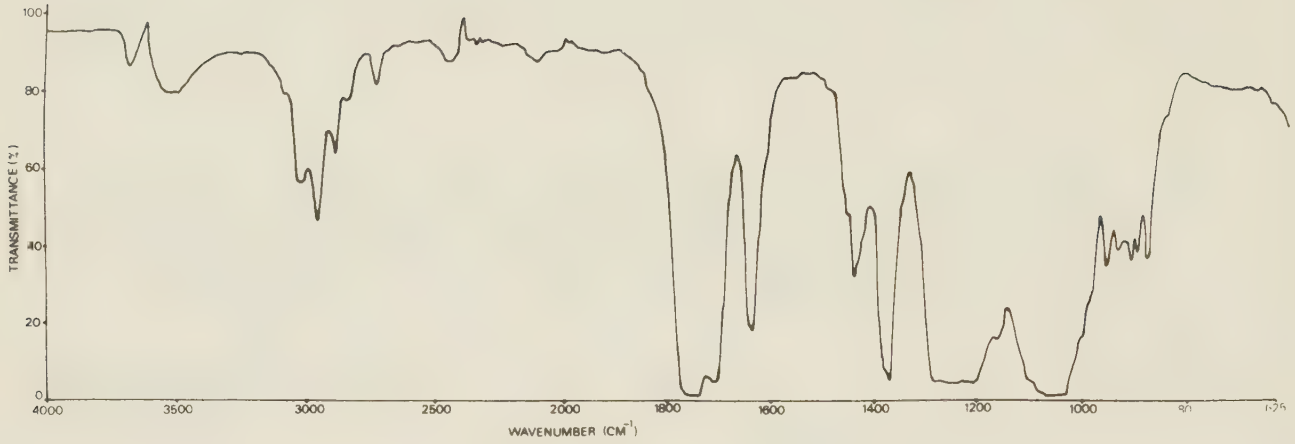
On obtient ainsi un mélange riche en cantleyoside qui est chromatographié sur colonne de silice.

Le cantleyoside encor impur est acétylé et soumis à une chromatographie sur couches épaisses de silice imprégnée de nitrate d'argent. L'hétéroside acétylé est enfin cristallisé dans du méthanol :

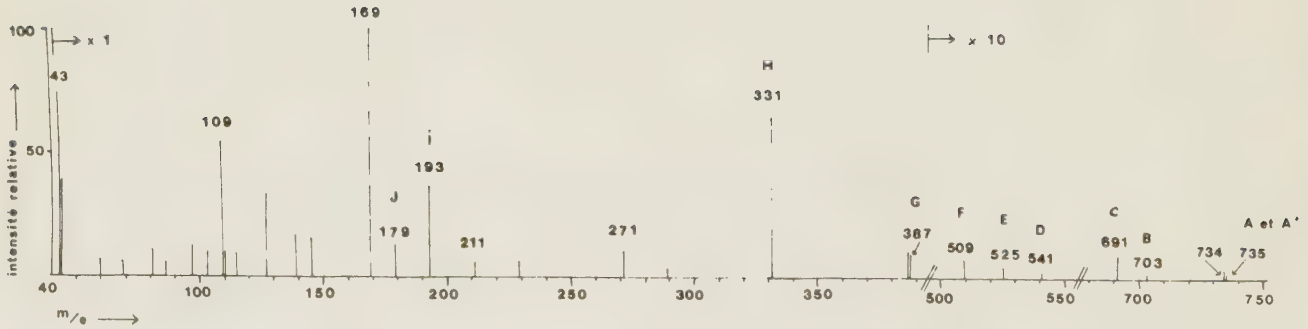
F = 144-145° $\quad [\alpha]_D^{20} = -93°$ ($CHCl_3$, c = 0,5)

b) - Etude spectrale de l'octa-acétyl-cantleyoside -

. Le spectre IR (solution chloroformique) présente, en particulier, des bandes à 2730cm^{-1} (-CHO), 1750cm^{-1} (-O-C(=O)-CH_3) 1710cm^{-1} (-C(=O)-O-CH_3), 1640cm^{-1} (-O-C(=O)-C=CH-O-) et 910cm^{-1} (-CH=CH_2).



Spectre IR de l'octaacétylcantleyoside



Spectre de masse de l'octaacétylcantleyoside

. Le spectre UV (solution éthanolique) présente un maximum à 234nm (ε = 15.000) attribuable au chromophore : -O-C(=O)-Ċ=CH-O-.

. Le spectre de masse (schéma V) comprend des fragments attribuables à l'hétéroside tout entier et des fragments caractéristiques de la partie loganoside, de la partie sécologanoside et des unités tétraacétylglucose.

. Sur le spectre de RMN ($CDCl_3$) apparaissent, entre 5,40δ et 4,75δ, les signaux des protons jouxtant les fonctions acétyles des fragments glucose de la molécule. Un multiplet entre 4,35δ et 4,10δ traduit la présence des quatre protons des deux groupes $-CH_2OAc$; les groupes acétyles résonnent entre 2,20δ et 1,80δ (m, 24 H).

Le signal du proton en C-5' apparaît à 9,75δ (t, J=1Hz) ; sécologanoside acétylé (37, 60) : 9,65δ (t, J=1Hz). Le signal du proton en C-9' forme un doublet (J=1,5Hz) à 7,41δ, tandis que les signaux des protons vinyliques en C-3' et C-4' apparaissent en partie masqués à 5,45δ et 5,32δ.

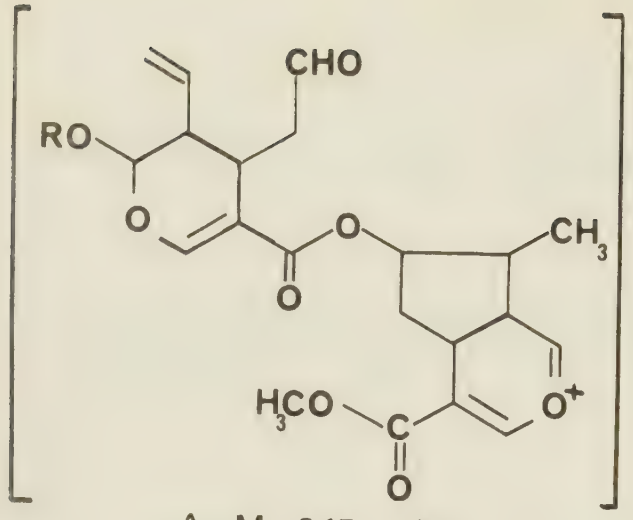
Le proton en C-9 donne lieu à un doublet (J=1Hz) à 7,30δ (loganoside acétylé (31) : 7,30δ ; d, J=1Hz). Les trois protons du groupe carbométhoxyle donnent un singulet à 3,70δ, tandis qu'un doublet (J=6Hz) à 1,05δ traduit la présence du groupe méthyle en C-3.

c) - Preuves chimiques de la structure du cantleyoside -

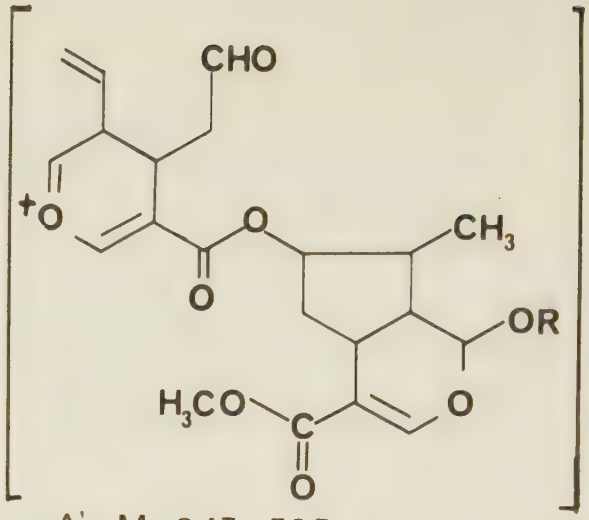
Des preuves chimiques permettent de choisir, pour la formule du cantleyoside, l'une des trois structures : 60a, 69 ou 70.

L'hydrolyse sulfurique ménagée du cantleyoside libère du glucose identifié par chromatographie sur papier et à l'aide du dérivé isopropylidénique correspondant.

La présence de la fonction aldéhyde en C-6' est confirmée par réaction à la dinitro-2,4 phénylhydrazine et par transformation en alcool primaire sous l'action du borohydrure de sodium. Enfin, le traitement de l'acétyl-cantleyoside par le méthanol anhydre, conduit à l'acétal méthylique correspondant (RMN: 3,30δ, s, 6 H).

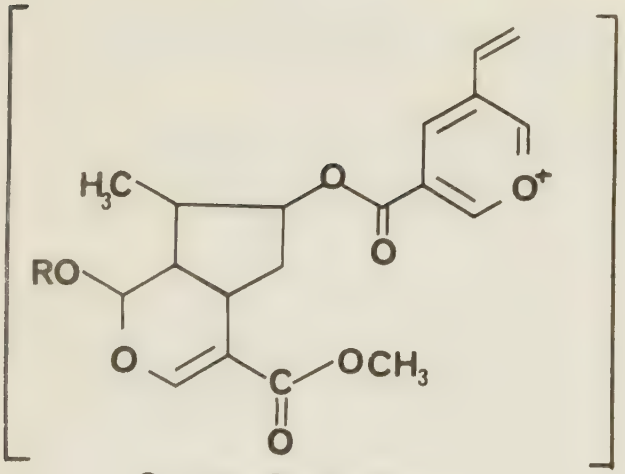


A : M − 347 = 735

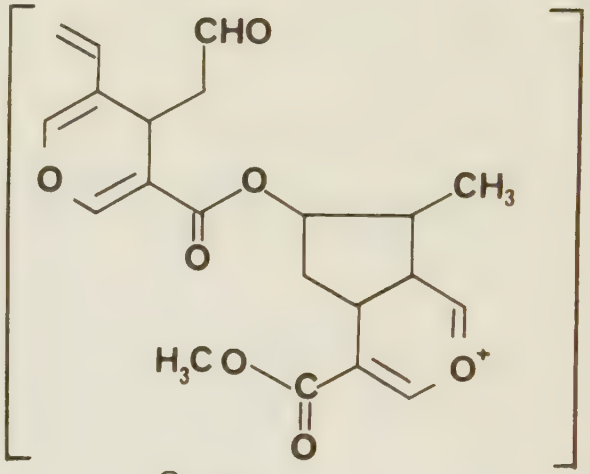


A' : M − 347 = 735

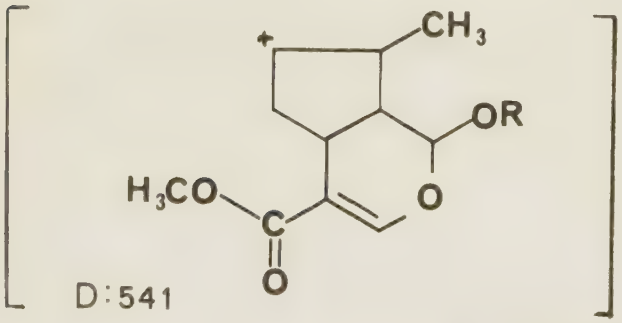
B: 735 − CH_3OH = 703



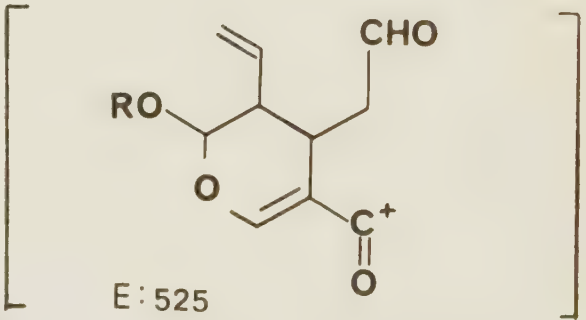
C: 735 − CH_3CHO = 691



G : 387



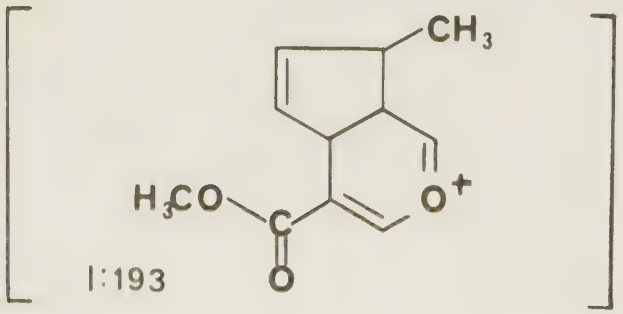
D : 541



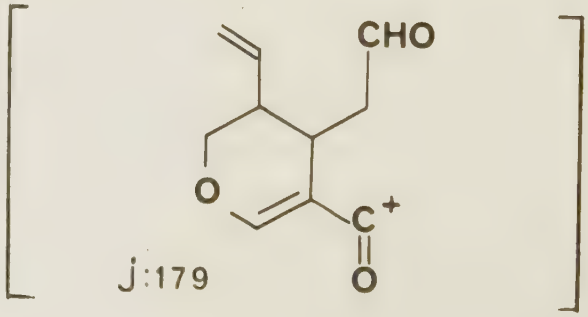
E : 525

F: D − CH_3OH = 509

H: Tétraacétylglucose

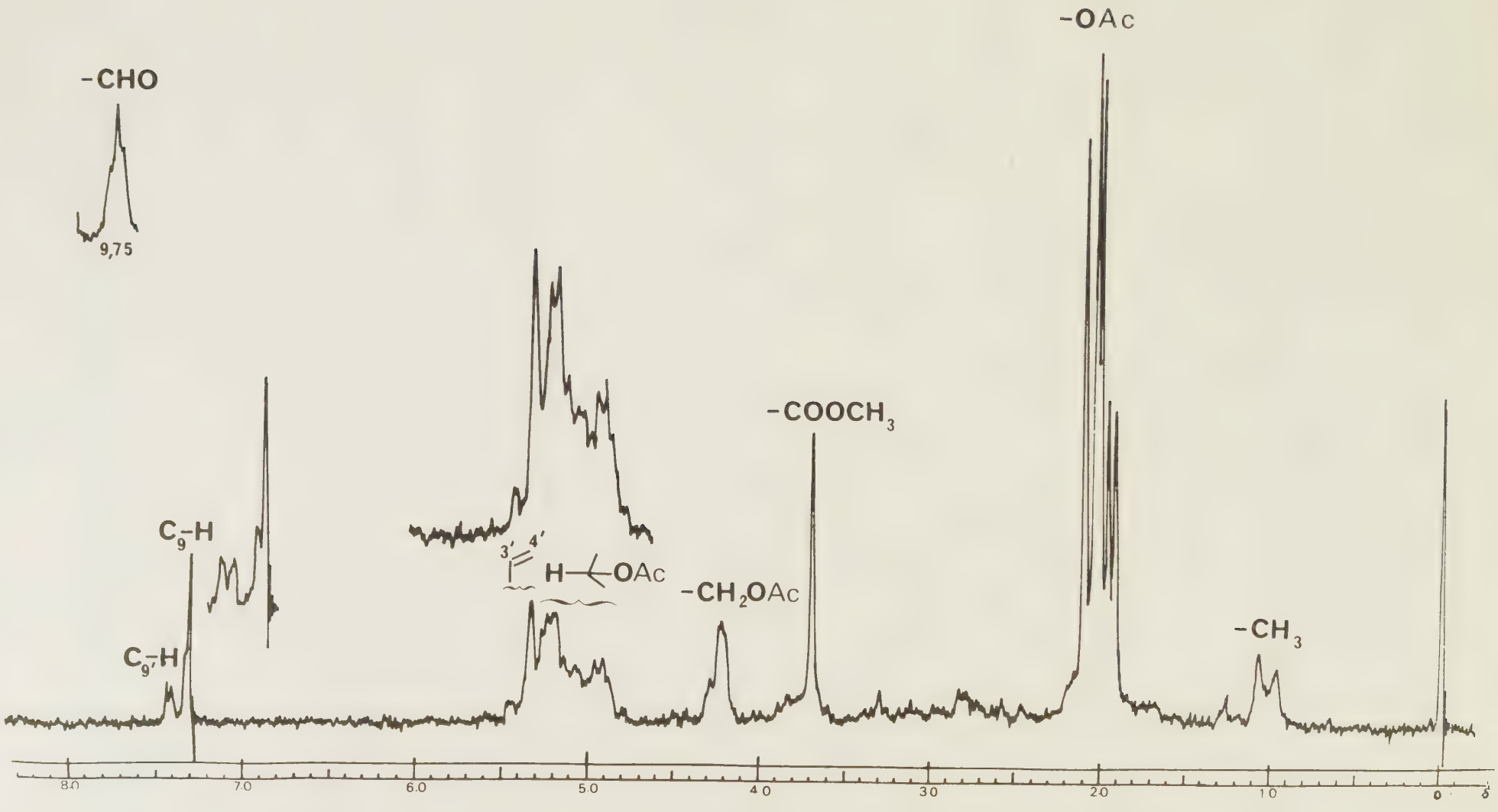


I : 193

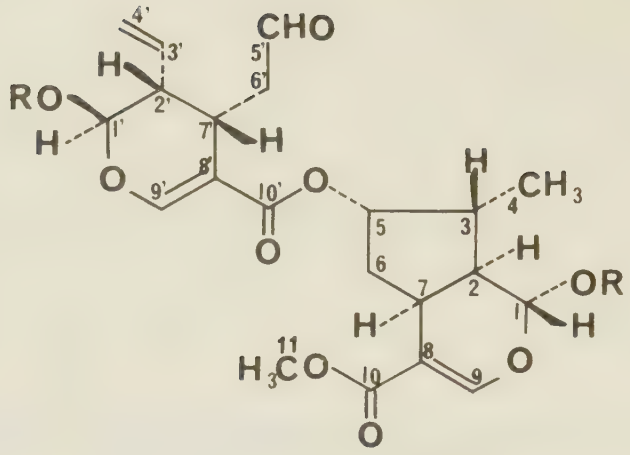


J : 179

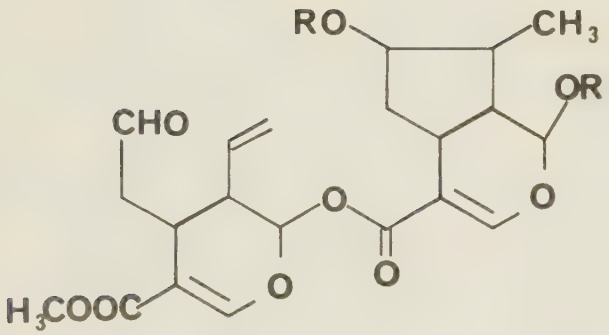
Schéma V



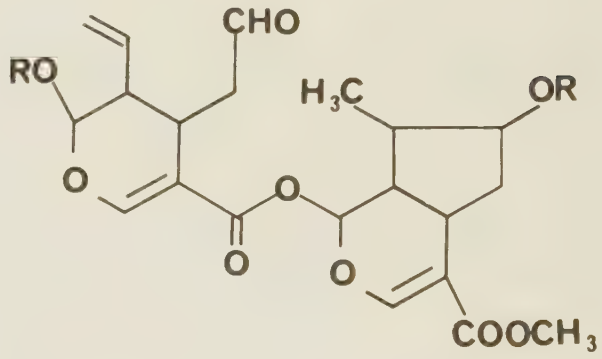
Spectre de RMN de l'octaacétylcantleyoside



60a R = β-D-glucose
60b R = Tétraacétylglucose



69 R = β-D-glucose



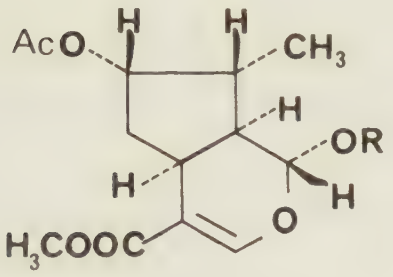
70 R = β-D-glucose

Par hydrogénation catalytique, le groupe vinyle est transformé en groupe éthyle (disparition en RMN des signaux des trois protons à 5,45δ et 5,32δ et apparition concomitante des signaux de trois nouveaux protons à 1,05δ).

Les données spectrales et chimiques précédentes sont également compatibles avec l'une des trois formules 60a, 69 et 70. La réaction de dégradation suivante, pratiquée sur l'acétylcantleyoside, permet de choisir entre ces trois formules et donc de prouver la structure 60b (et par là même la structure 60a du cantleyoside):

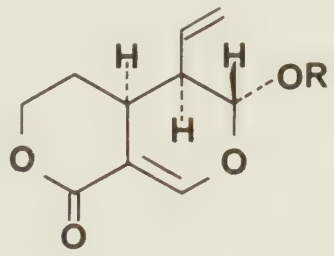
L'action du borohydrure de sodium sur l'hétéroside acétylé en solution méthanolique, suivie d'un contact prolongé en milieu alcalin, puis l'action du diazométhane en solution éthérée sur le milieu ajusté à pH 7,5 par une solution méthanolique d'acide chlorhydrique, et enfin l'acétylation pyridinée du mélange réactionnel, donnent naissance à deux produits principaux (un troisième composé minoritaire, provenant de la dégradation du loganoside, est obtenu).

Isolés par chromatographie préparative sur couche épaisse de silice imprégnée de nitrate d'argent, le pentaacétylloganoside, 22'a et le tétraacétylsweroside, 25' (la lactonisation de la partie secologanoside de la molécule s'effectue sous l'action conjuguée du borohydrure de sodium et de la soude (37, 60)) sont identifiés par comparaison (spectres IR, UV, de masse et de RMN) avec des échantillons authentiques.



22'a

R = Tétraacétyl-β-D-glucose



25'

R = Tétraacétyl-β-D-glucose

Donc, seule la structure 60b (et partant la structure 60a) doit être retenue, compte-tenu du fait que les structures du loganoside 22a (31, 80) et du sweroside (61) sont parfaitement connues.

d) - Conclusion -

Il est intéressant de noter que le cantleyoside représente l'association d'une molécule de sécologanoside et d'une molécule de loganoside, deux intermédiaires-clés de la biosynthèse des alcaloïdes indoliques.

La plante ne contient pas d'alcaloïdes indoliques, mais en considérant la classification phylogénétique d'HUTCHINSON (65), on remarquera que les Icacinacées sont très proches des familles de plantes à alcaloïdes indoliques comme les Apocynacées, les Loganiacées et les Rubiacées.

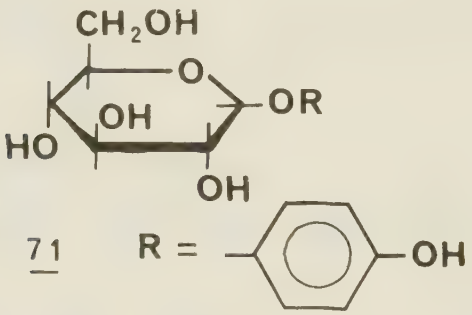
4°) - MISE EN EVIDENCE DE CONSTITUANTS MINEURS -

La séparation par contre-courant de l'extrait alcoolique des écorces de tronc de Cantleya, qui a conduit à l'isolement du cantleyoside, 60a, permet aussi, après chromatographie des fractions enrichies obtenues, d'isoler :

- l'arbutoside, 71, cristallisant dans l'éthanol :

F = 196-200°

- le glucose, 1, caractérisé par son dérivé pentaacétylé.



71 R = OH

1 R = H

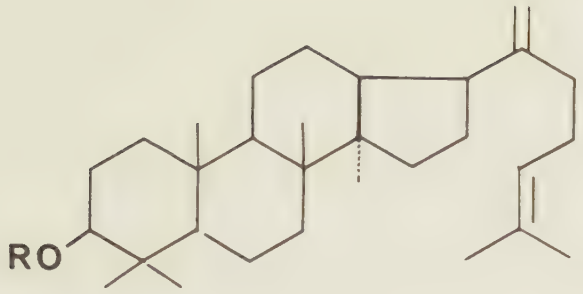
A partir de l'extrait éthéré de la plante qui a permis l'isolement de la cantleyine, 59, un certain nombre de constituants terpéniques ont été séparés après chromatographie :

- l'acétate de dammaradiénol, 72a, cristallisant dans l'éthanol :

F = 150° ; $C_{32}H_{52}O_2$

Par hydrolyse alcaline, il conduit au dammaradiénol, 72b, cristallisant dans le méthanol :

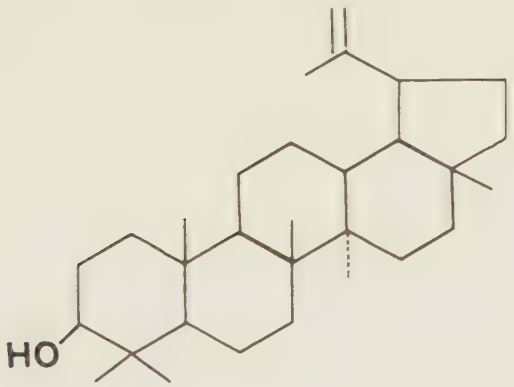
F = 130° ; $[\alpha]_D$ = + 43° ($CHCl_3$; c = 1)



72 a R = Ac
72 b R = H

- le lupéol, 73, purifié par sublimation :

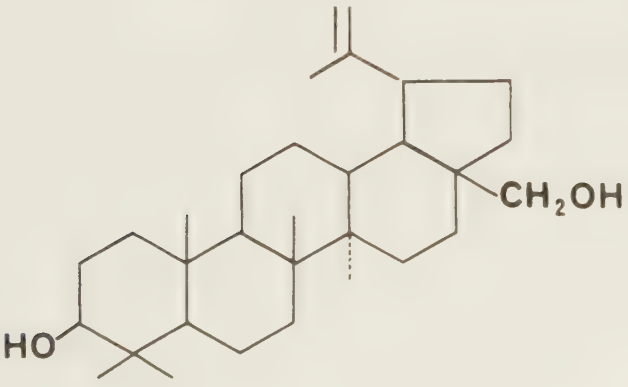
F = 208° $[\alpha]_D$ = + 25° ($CHCl_3$, c = 1)



73

- la bétuline, 74, purifiée par sublimation :

F = 252° $[\alpha]_D$ = + 20° ($CHCl_3$, c = 1)



74

Pour tous ces composés, les données spectrales sont en accord avec celles d'échantillons authentiques.

☆ ☆

DEUXIÈME PARTIE

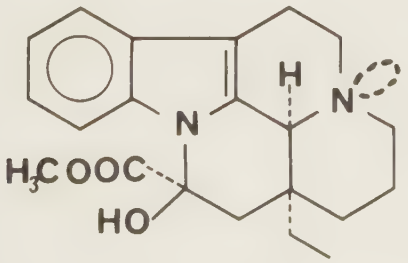
SYNTHÈSES TOTALES D'ALCALOÏDES INDOLIQUES : VINCAMINE ET DÉRIVÉS

Chapitre I

Introduction

La vincamine, 75, alcaloïde indolique majeur de la Petite Pervenche, Vinca minor L. (Apocynacées), a fait l'objet, ces dernières années, de recherches importantes. La mise en évidence (93a) des propriétés régulatrices de la circulation cérébrale de cette substance a donné un regain d'intérêt à un produit naturel connu depuis longtemps.

Devant une demande médicale importante, le problème de la production industrielle s'est rapidement posé. Extraire l'alcaloïde de la Petite Pervenche présente des difficultés : la teneur en principe actif est faible (0,15g à 0,30g /kg de plante sèche) et la plante cultivée est sujette à des attaques parasitaires.



75

Tous ces faits ont stimulé les efforts de recherche pour produire la (±) vincamine par synthèse.

Au moment où nous avons entrepris notre travail, deux méthodes de synthèse avaient été publiées (94, 95a), s'inspirant du modèle biogénétique : apport direct d'une unité en C_{10} à la tryptamine (93b). Mais, les rendements annoncés demeurent généralement faibles.

C'est pourquoi, s'insérant dans un travail d'équipe de notre laboratoire, sur la synthèse d'alcaloïdes indoliques à squelette éburnane ou homoéburnane, une synthèse totale non seulement de la (±) vincamine, mais surtout de certains analogues, a été entreprise.

Une première voie de recherche consistait à appliquer à des N-tryptophyl pipéridéines-3, convenablement substituées, la réaction de Polonovski modifiée, mise au point dans notre laboratoire (96).

Malheureusement, dans le cas des substrats étudiés, le faible rendement de cette méthode de cyclisation n'a pas permis de poursuivre le schéma synthétique prévu.

Toutefois, l'utilisation des propriétés des énamines hétérocycliques (97) et, en particulier l'alcoylation en β de l'azote N_b, a ouvert des perspectives intéressantes :

- l'acrylate de méthyle, d'abord utilisé comme agent alcoylant, a permis d'obtenir des composés de mono-, bis- et polyalcoylation ;

- l'α-bromométhylacrylate de méthyle a permis de réaliser la synthèse de la (±) deséthyl-20 vincamine et de la vincamine elle-même.

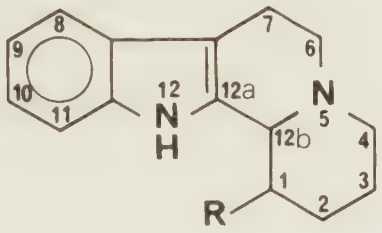
Très récemment, et alors que notre travail était achevé, nous avons eu connaissance (95b, c) de deux nouvelles méthodes de synthèse de la vincamine, 75, et de certains de ses isomères.

x

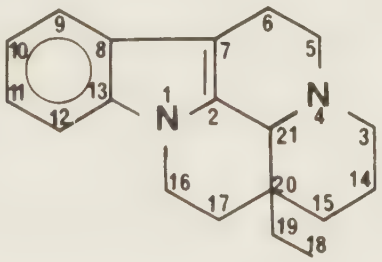
x x

RAPPEL DE NOMENCLATURE

Nous adopterons pour l'exposé de cette deuxième partie la nomenclature des hétérocycles selon le Ring Index (93c) :



Les composés possédant le squelette des alcaloïdes naturels auront la numérotation "biogénétique" (cf. p. 11) :



☆ ☆

Chapitre II

Applications de la réaction de Polonovski modifiée

A - PRINCIPE DE LA REACTION - (Schéma VI) (96)

Sous l'action de l'anhydride trifluoracétique, les oxydes d'amines aliphatiques ou alicycliques donnent naissance à un trifluoracétate d'immonium électrophile.

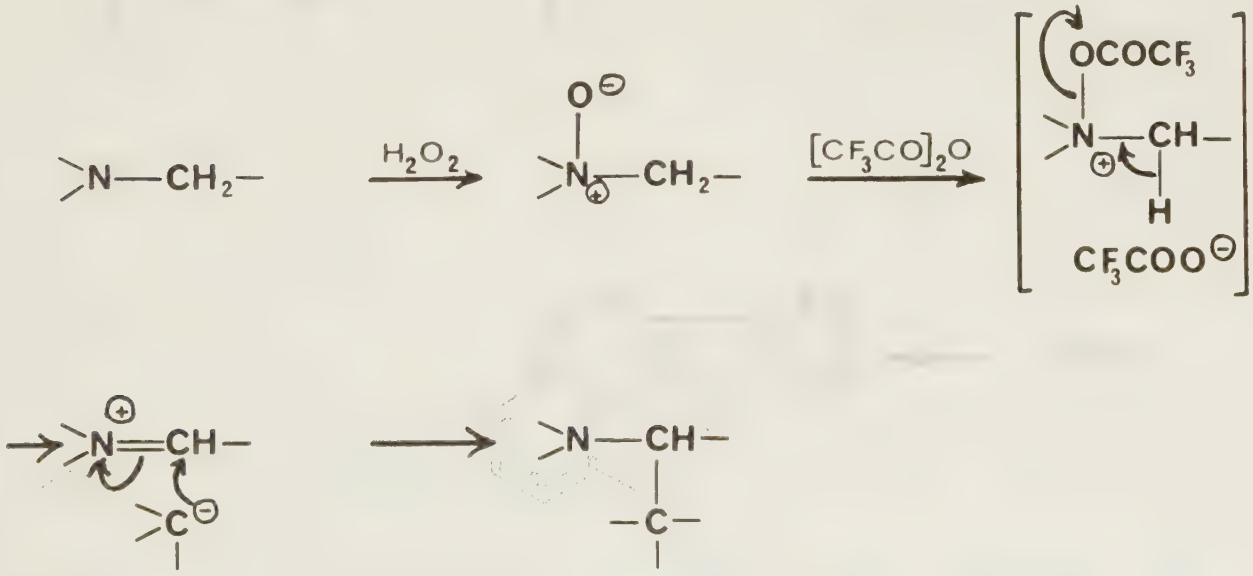
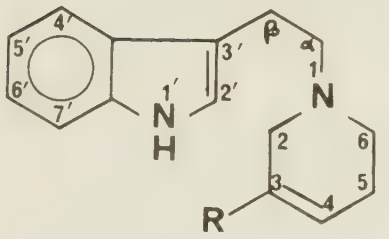


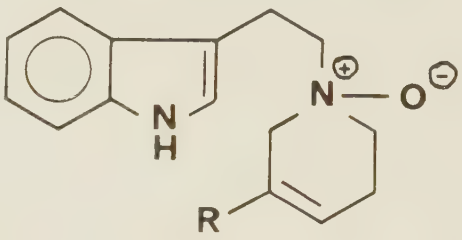
Schéma VI

B - APPLICATION AUX (β-INDOLYL-3'ETHYL)-1 PIPERIDEINES-3

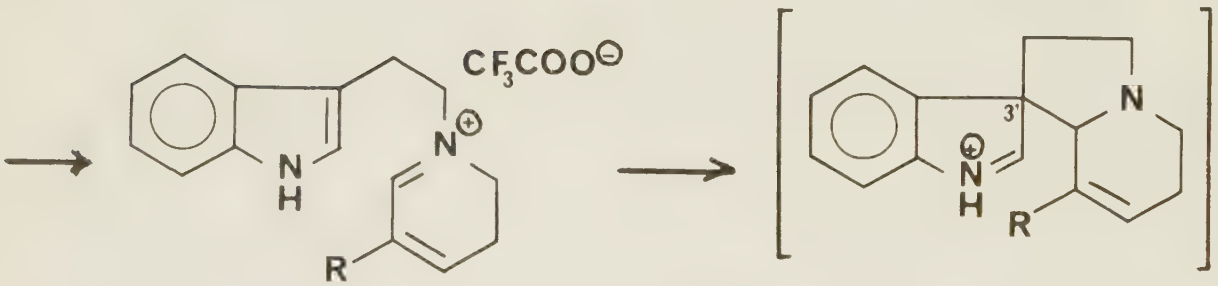
Sous l'action de l'anhydride trifluoracétique (schéma VII) (98), les N-oxydes de type 77 devaient permettre, du fait de la présence d'une double liaison Δ^3, d'obtenir préférentiellement le sel d'immonium 78. Dès lors, ce dernier, en milieu acide (réaction de Pictet-Spengler), pouvait conduire à un ion spiro 3',3'-indolium se réarrangeant (12) en 79 :



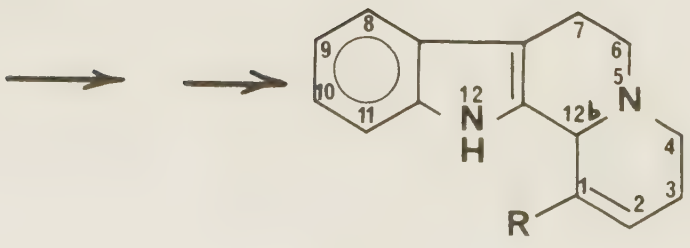
76



77



78

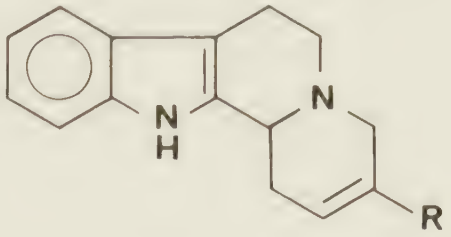


79

Schéma VII

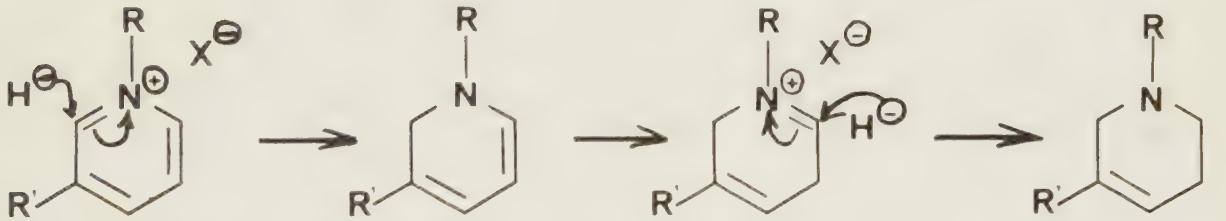
Les pipéridéines, 76, ainsi substituées, sont obtenues par réduction des sels de pyridinium correspondants à l'aide des hydrures métalliques.

Mais, alors que l'hydrure double d'aluminium et de lithium donne naissance à une dihydro-pyridine qui peut se cycliser en milieu acide en 80 (99, 100),



80

les borohydrures alcalins (100-103) donnent naissance au composé 76 attendu suivant le schéma VIII :



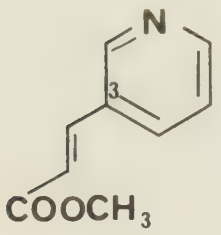
+ produits secondaires

Schéma VIII

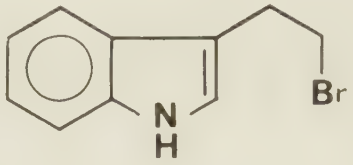
1°) - (β-méthoxycarbonyl vinyl)-1 hexahydro-3, 4, 6, 7, 12, 12b indolo [2-3a] quinolizine, 87

Le pyridyl-3 acrylate de méthyle, 81, est condensé avec le bromure de tryptophyle 82. Le sel de pyridinium, 83, obtenu (rendement : 75 p. cent) est réduit par le borohydrure de sodium en milieu méthanolique. La substitution sur le carbone 3 et la présence d'une double liaison dans la chaîne latérale pouvaient

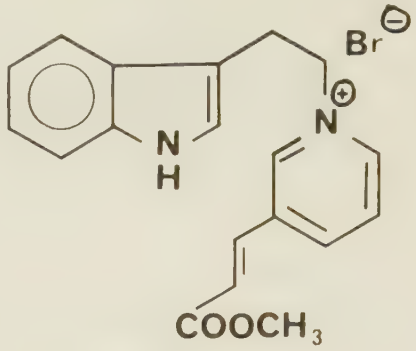
à priori conduire à 84 avec un bon rendement. En fait, le mélange réactionnel est complexe, et seul 84 est isolé avec un rendement de 40 p. cent.



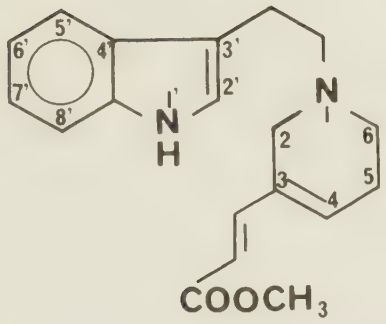
81



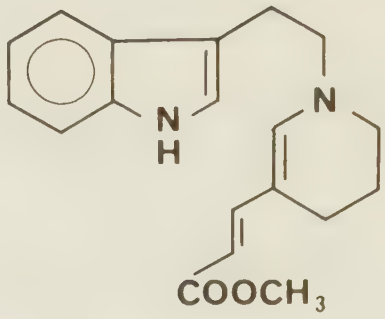
82



83



84

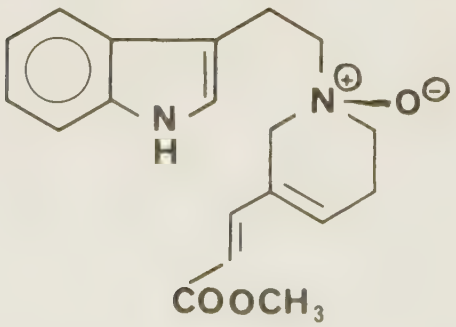


85

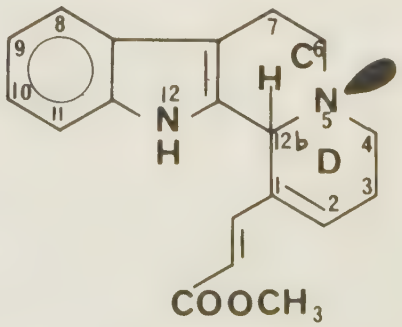
D'un autre côté, la méthode de WENKERT (116) appliquée au sel de pyridinium, 83, devait permettre l'obtention de la diénamine 85, mais les essais d'hydrogénation se sont révélés infructueux.

Le N-oxyde 86, après action de l'anhydride trifluoracétique et cyclisation en milieu acide, conduit à 87 avec un rendement de 5 p. cent.

L'absence de bandes de Bohlmann en IR et la présence d'un singulet à 5ppm (104a-c) en RMN, permettent de proposer pour 87 la conformation indiquée (cf. p.56).



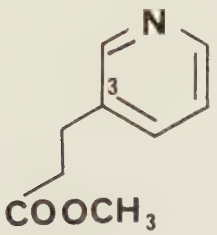
86



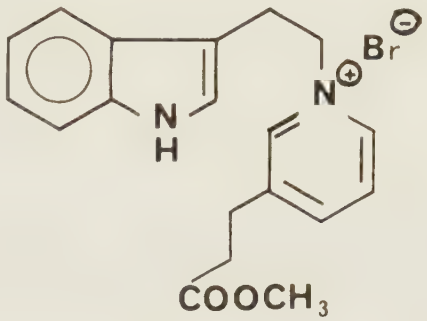
87

2°) - (β-méthoxycarbonyl éthyl)-1 hexahydro-3, 4, 6, 7, 12, 12b indolo [2-3a] quinolizine, 93

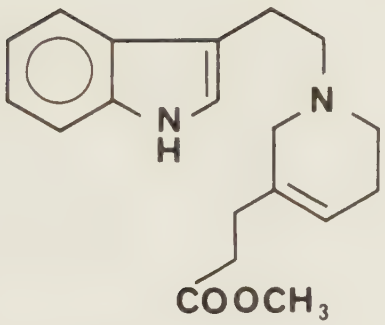
Le pyridyl-3 propionate de méthyle, 88, obtenu par hydrogénation catalytique de 81, est condensé avec le bromure de tryptophyle. Le sel de pyridinium, 89, obtenu est ensuite réduit par le borohydrure de sodium dans le méthanol. On isole 90 avec un rendement de 45 p. cent ainsi que 91 et 92, minoritaires.



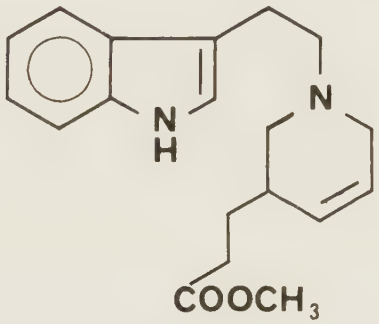
88



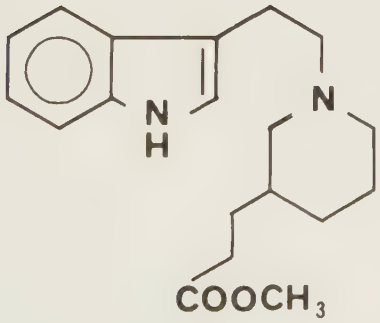
89



90

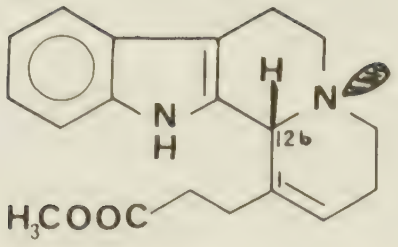


91



92

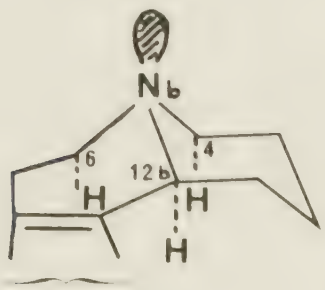
Traité comme précédemment, le N-oxyde de 90 conduit à 93 avec un rendement de 10 p. cent.



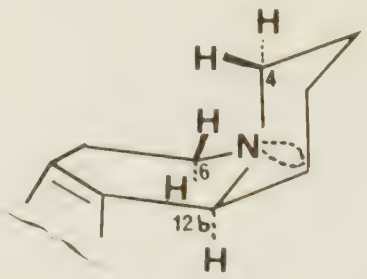
93

3°) - Analyse conformationnelle des composés 87 et 93 -

Il a été montré (104a-c) qu'il était possible de déterminer la stéréochimie des indoloquinolizidines par examen de leurs spectres IR et de RMN. En effet, les indoloquinolizidines de type A ("trans"), qui possèdent trois hydrogènes (C_{12b}-C_4-C_6)



A "TRANS"

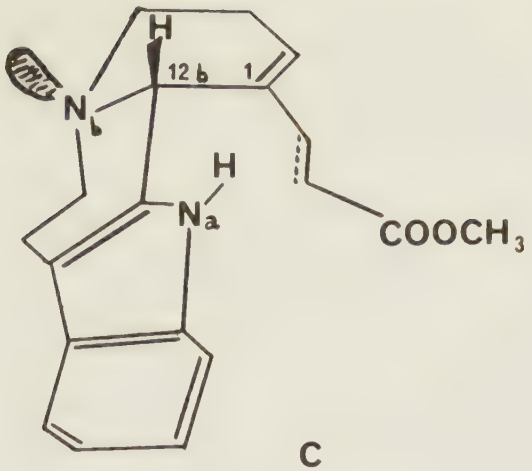


B "CIS"

transdiaxiaux par rapport au doublet de l'atome N_b, présentent en IR (solution chloroformique) une série de plusieurs bandes, dites bandes de Bohlmann, dans la région 2900-2700cm^{-1}, dont une au moins entre 2800 et 2700cm^{-1}. Les indoloquinolizidines de type B ("cis") ne possédant pas cette conformation ne présenteront aucune bande entre 2800 et 2700cm^{-1}.

La RMN permet également de différencier ces deux types (104a-c) : les composés de type A, trans-quinolizidine, présenteront un signal entre 3,1 et 3,8ppm, correspondant au proton C-12bH. Le signal correspondant au même proton apparaîtra à champ plus faible (4-5ppm) pour les composés cis-quinolizidines de type B.

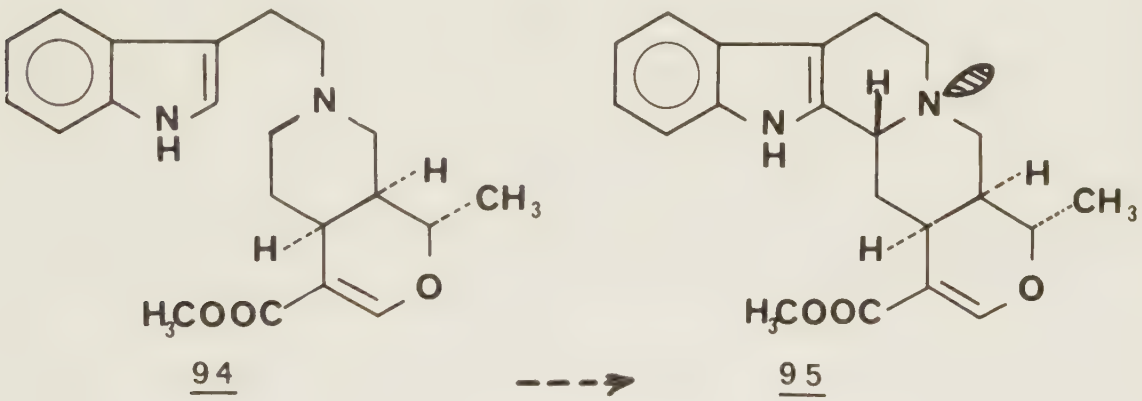
Ainsi, l'absence des bandes de Bohlmann et la présence à 4,9-5ppm d'un singulet (le fort déplacement vers les champs faibles du proton C_{12b}-H est en partie dû à sa position allylique) permettent de proposer pour 87 et 93 la structure C d'une cis-quinolizidine :



C

La réaction de Polonovski modifiée, suivie de la cyclisation en milieu acide, appliquée aux N-tryptophyl pipéridéines-3 , permet donc d'isoler le conformère thermodynamiquement le plus stable.

Des travaux très récents (105) ont montré que ce même schéma réactionnel, appliqué au composé 94, permet d'obtenir sélectivement l'akuammigine, 95, présentant de même une conformation de cis-quinolizidine.

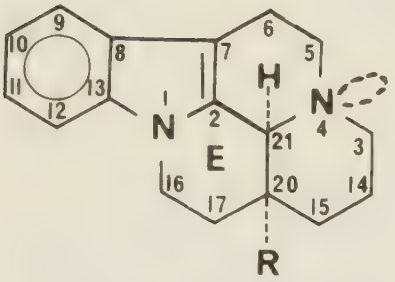


C - CONCLUSION -

Les dérivés 87 et 93 devaient permettre l'édification des composés du type deséthyléburnane, 96, par l'intermédiaire de dérivés à cycle E homo, 98 (95 a).

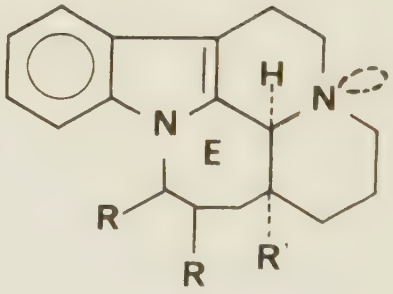
Malheureusement, les rendements obtenus ont été beaucoup trop faibles pour permettre d'explorer plus à fond cette voie de recherche.

Cependant, l'application des propriétés des énamines hétérocycliques et, en particulier, l'alcoylation sur le carbone situé en β de l'azote, a permis d'accéder à des composés présentant le squelette de l'éburnane, 97.



96 R = H

97 R = Et



98

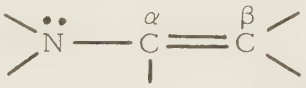
☆ ☆

Chapitre III

Elaboration du cycle E par alcoylation d'une énamine tétracyclique

A - ALCOYLATION DES ENAMINES (97) -

Les énamines sont caractérisées par l'enchaînement :



les trois atomes pouvant faire partie d'un cycle.

La conjugaison du doublet de l'atome d'azote avec la double liaison entraîne la possibilité de substitutions électrophiles sur le carbone β, suivant le schéma IX.

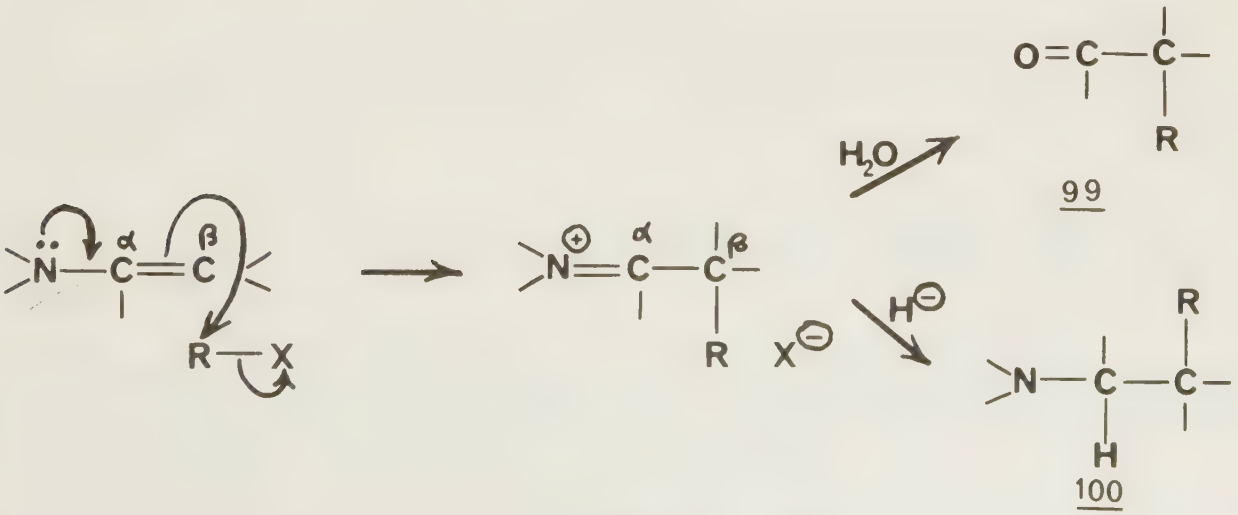


Schéma IX

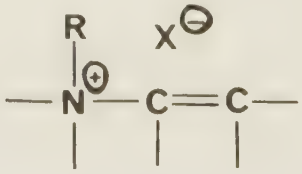
Dans le cas d'énamines hétérocycliques, le groupement alcoylant R se fixera de préférence en position axiale sur le carbone β, le recouvrement des orbitales étant ainsi maximum lors de l'approche du réactif. Le sel d'immonium obtenu peut-être :

- soit hydrolysé en cétone 99 ;
- soit réduit (hydrogénation catalytique ou hydrures métalliques) en amine 100 : lorsque R est encombrant, l'entrée de l'ion hydrure sur le carbone α se fait toujours à l'opposé de la chaîne alcoylante R, pour des raisons stériques.

Les réactifs électrophiles classiques sont :

- des halogénures aliphatiques saturés ;
- des halogénures activés (halogénures allyliques, esters α-halogénés (98, 106) ;
- des oléfines désactivées (réaction de Michaël).

Avec les deux premiers types de réactifs, on obtient souvent au lieu du sel d'immonium attendu, un sel d'ammonium de type 101.



101

Le choix des conditions opératoires (notamment la polarité du solvant) orientera différemment le cours de la réaction (schéma X).

. Un solvant polaire favorisera la formation de composés A polyalcoylés.

. Un solvant apolaire sera utilisé pour obtenir un composé monoalcoylé B. L'apolarité du solvant peut aussi conduire à des composés d'addition 1/1 de type C, ou 1/2 de type D (97, 108-112).

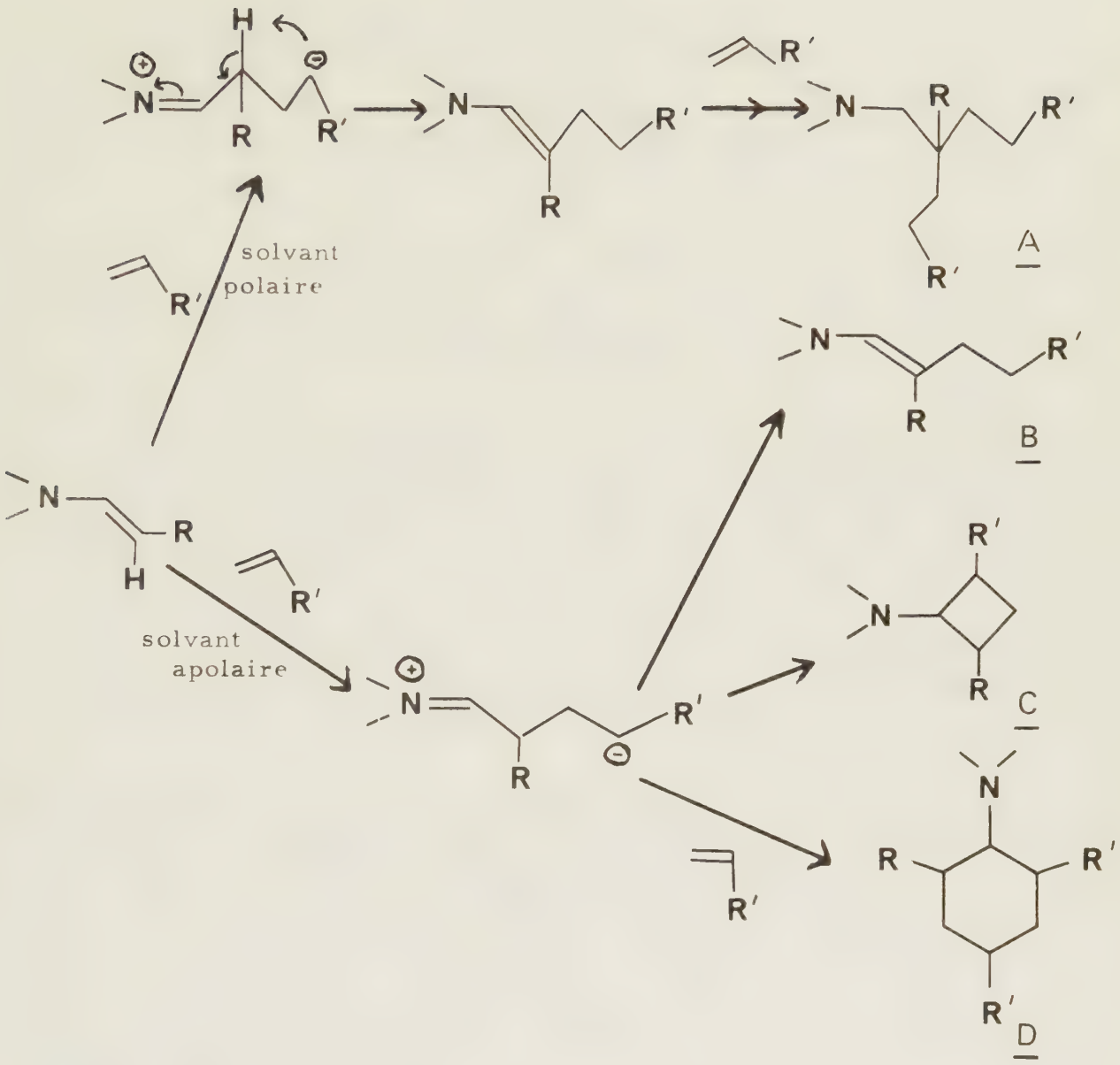


Schéma X

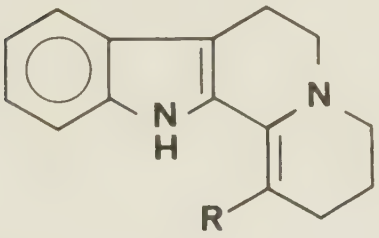
En fonction de ces propriétés, divers réactifs ont été opposés aux énamines 102a et 102b.

B - PREPARATION DES ENAMINES 102a et 102b -

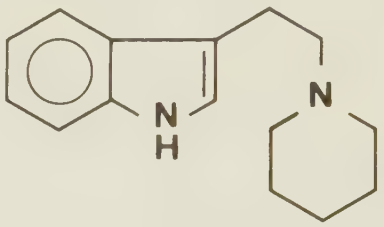
1°) - RAPPEL DES TRAVAUX ANTERIEURS -

a) - L'énamine 102a peut être synthétisée de trois façons différentes :

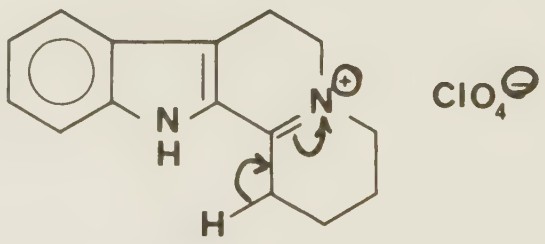
. WENKERT (113) soumet à l'oxydation mercurique la N-tryptophyl pipéridine, 103. L'immonium 104, isolé sous forme de perchlorate, peut donner naissance à 102a par alcalinisation.



102 a R=H
102 b R=Et

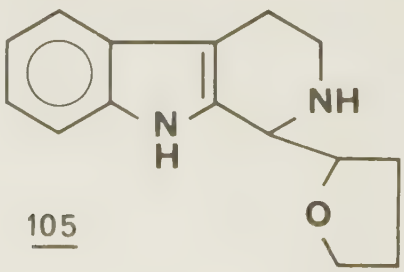


103



104

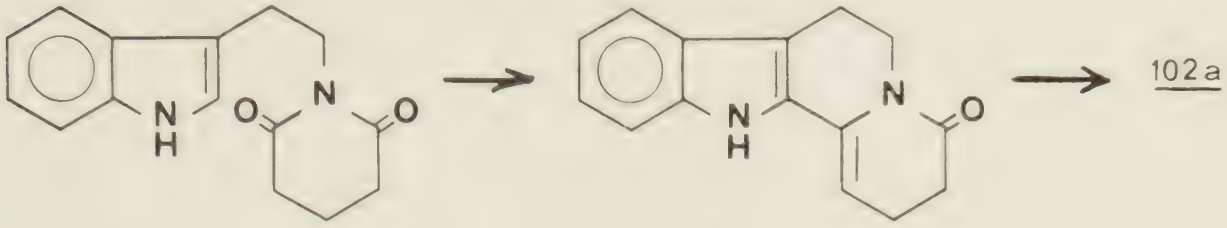
. SCHUT et coll. (114) condensent tryptamine et furfural. Le produit obtenu conduit, par hydrogénation catalytique, à 105 qui, après diverses transformations, donne naissance à l'énamine 102a avec un bon rendement.



105

102 a

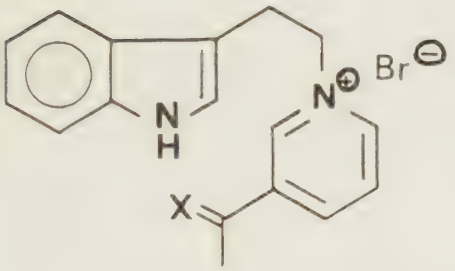
. MORRISON et coll. (115) obtiennent l'énamine 102a par réduction de l'amide 106 provenant d'une condensation de Bischler-Napieralski sur l'imide 107.



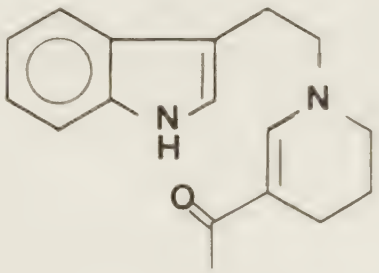
107 106

b) - Deux méthodes permettent d'accéder à l'énamine 102b :

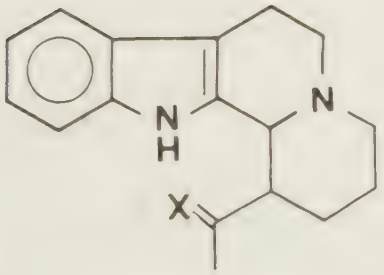
. WENKERT (116) condense le bromure de tryptophyle et l'acétyl-3 pyridine. Le sel de pyridinium 108a obtenu est soumis à l'hydrogénation catalytique (charbon palladié) en présence de triéthylamine. Du fait de la conjugaison, la pipéridéine 109, vinylogue d'amide, est obtenue. La cyclisation en milieu acide de 109 conduit à 110 qui est réduit en 111 par la méthode de Wolff-Kishner. Enfin, l'oxydation mercurique de 111 donne naissance à l'immonium 112 à partir duquel l'énamine 102b peut être obtenue.



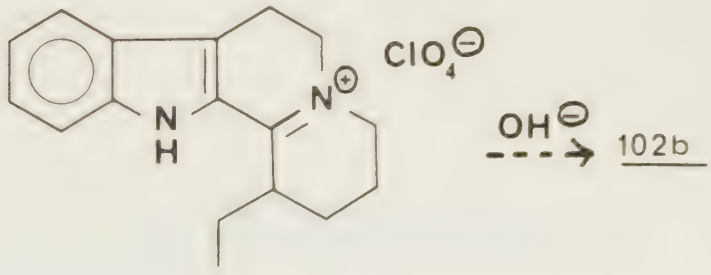
108a X=O
108b X=H$_2$



109

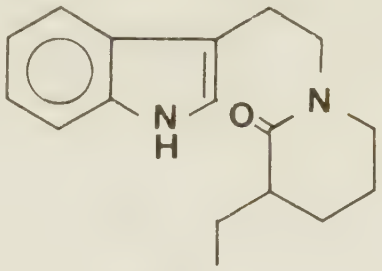


110 X=O
111 X=H$_2$



112

. WENKERT (116), à partir de la tryptamine et de l'α-éthyl · bromo valérate de méthyle, isole l'amide 113 qui, par cyclisation selon Bischler-Napieralski, conduit à l'immonium 112. Par traitement alcalin, l'énamine 102b est isolée.



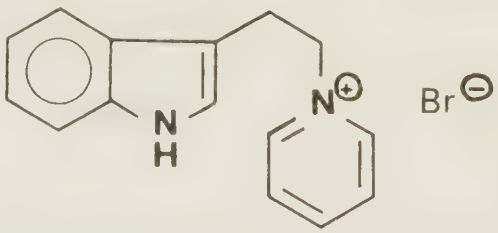
113

α) - PREPARATION DE L'HEXAHYDRO-2, 3, 4, 6, 7, 12 INDOLO [2-3a] QUINOLIZINE, 102a -

La synthèse de l'énamine 102a fait appel au procédé d'oxydation mercurique mis au point par WENKERT (113), mais que nous avons modifié.

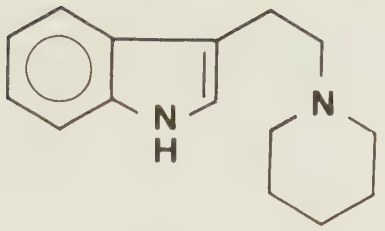
Il est en effet possible (106, 107, 117), en une seule étape, d'opérer la réduction du sel de pyridinium et sa cyclisation sur le noyau indolique :

Ainsi, le sel de pyridinium, 114, obtenu par condensation du bromure de tryptophyle, 82, et de la pyridine, est soumis à l'hydrogénation catalytique sur platine en milieu acide.

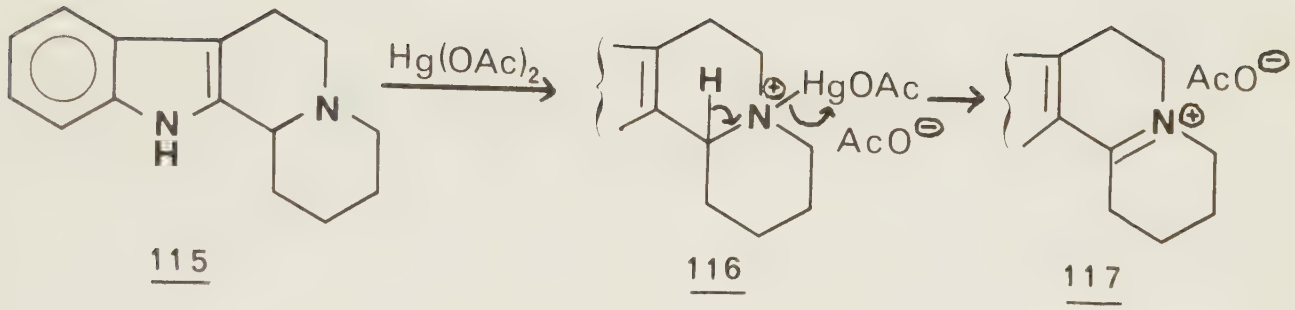


114

Deux produits de réduction, 103 et 115, sont isolés, dans les proportions respectives de 60 p. cent et 40 p. cent.



103



115 116 117

104 102a

Schéma XI

Séparée de la pipéridine, 103, par chromatographie, la base tétracyclique, 115 conduit, en plusieurs étapes à 102a (schéma XI) : l'acétate mercurique doit former un complexe, 116, intermédiaire qui est transformé par trans-élimination en un sel d'immonium, 117. Ce dernier, purifié sous forme de perchlorate, 104, conduit à 102a par traitement alcalin (113).

Toutefois, certaines modifications du protocole opératoire établi par WENKERT ont permis d'une part d'éviter la séparation des amines 103 et 115, d'autre part d'obtenir directement l'énamine 102a à partir de l'immonium 117 sans purification préalable.

Ces améliorations ont pu augmenter considérablement le rendement de 102a.

Le produit brut d'hydrogénation de 114 est ainsi soumis à l'action de l'acétate mercurique. L'amine 103 devra subir une oxydation préalable en 115 (schéma XII)qui sera alors transformé en 102a (schéma XI).

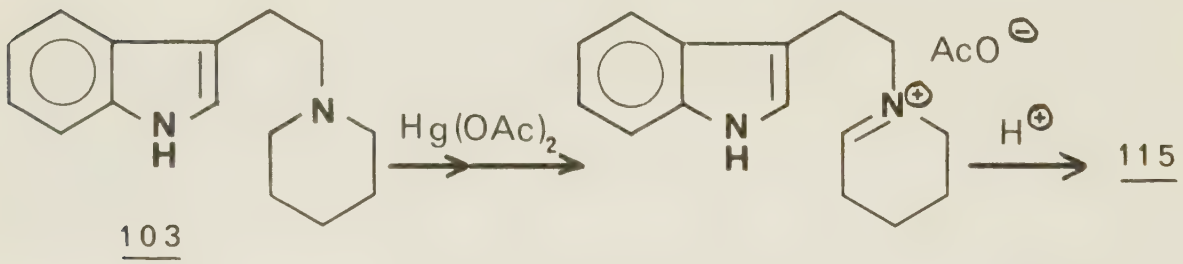


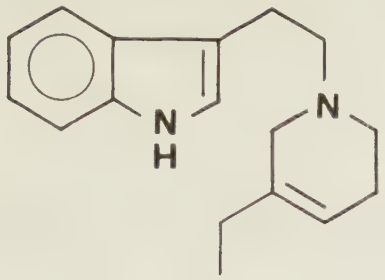
Schéma XII

L'élévation de température du milieu réactionnel (100°) et l'addition, en cours de réaction, d'une nouvelle quantité d'acétate mercurique, permettent de parfaire l'oxydation. L'énamine, 102a, peut alors être obtenue par alcalinisation directe du milieu réactionnel (les sels de mercure étant éliminés), avec un rendement de 75 p. cent.

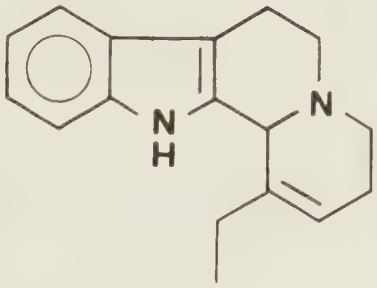
3°) - PREPARATION DE L'ETHYL-1 HEXAHYDRO-2, 3,4,6,7,12 INDOLO [2-3a] QUINOLIZINE, 102b -

Le sel de pyridinium, 108b, obtenu en condensant bromure de tryptophyle, 82, et éthyl-3 pyridine, est réduit par le borohydure de sodium. La pipéridéine, 118, est isolée par chroma-

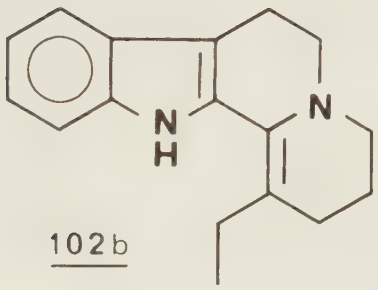
tographie sur alumine avec un rendement de 70 p. cent.



118



119

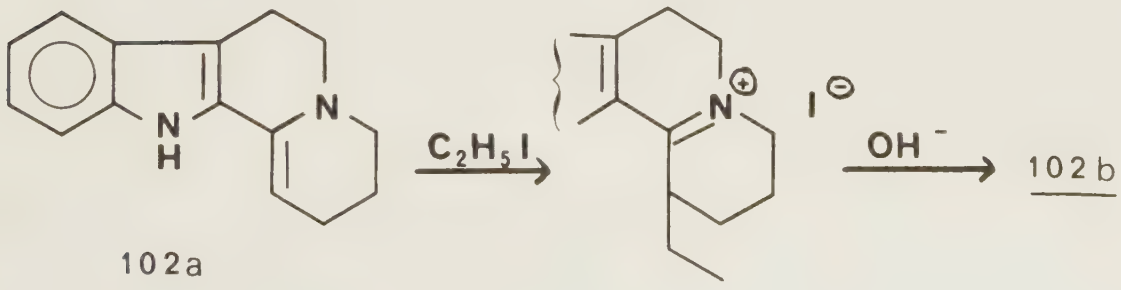


102b

Le N-oxyde de 118 est soumis à la réaction de Polonovski modifiée (cf. p.52). L'acidification du mélange réactionnel conduit à l'indolo-quinolizine, 119 (rendement = 33 p. cent).

Le tertiobutylate de potassium dans le diméthylsulfoxyde isomérise 119 en 102b (rendement = 90 p. cent).

Il est, en outre, possible d'obtenir l'énamine 102b par action de l'iodure d'éthyle sur 102a, mais les rendements sont particulièrement faibles.



102a

102b

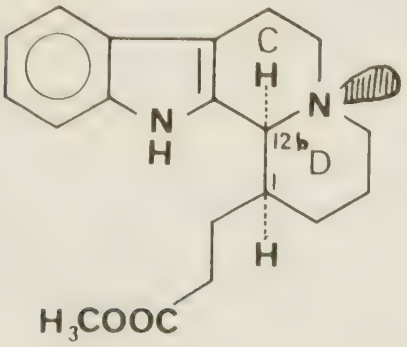
C - ACTION DE L'ACRYLATE DE METHYLE SUR L'ENAMINE, 102a

Suivant les conditions opératoires, des composés différents sont isolés .

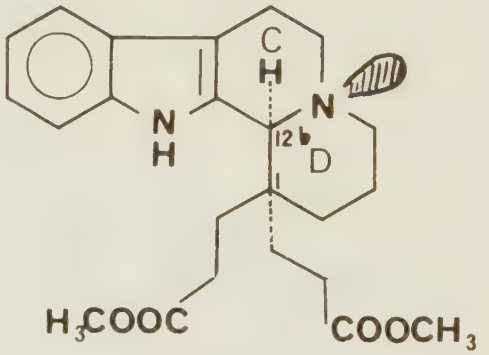
1°) - REACTION ENTRE L'ACRYLATE DE METHYLE ET L'ENAMINE, 102a, DANS UN SOLVANT POLAIRE -

a) - Composés obtenus -

L'acrylate de méthyle (2 moles) est ajouté à une solution de l'énamine 102a dans le méthanol (1 mole). Après h. de reflux, le milieu réactionnel est additionné de borohydrure de sodium ; le composé 120 est isolé après chromatographie (rendement : 42 p. cent) accompagné de 121 minoritaire.



120



121

Les caractéristiques spectrales de ces deux composés conduisent à leur attribuer une jonction trans des cycles C et D (présence en IR de bandes de Bohlmann et en RMN d'un multiplet à 3,30ppm (104a-c)).

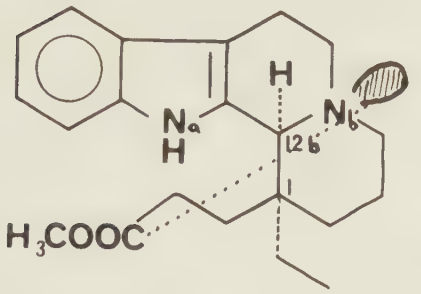
Pour le composé 120, les atomes d'hydrogène portés par les carbones 1 et 12b sont selon toute vraisemblance en position cis : la chaîne ester se fixe en position axiale lors de l'alcoylation, ce qui se traduit par une interaction $\geq N_b \ldots COOCH_3$ mise en évidence dans le spectre IR (ν -$COOCH_3$: 1725cm^{-1} ; 94). L'ion hydrure attaquera la forme immonium intermédiaire par la face la moins encombrée, donc à l'opposé de la chaîne ester.

Cette hypothèse est corroborée par l'obtention de la (±) deséthyl 20 vincamine 135 de structure définie (cf. p. 79), après alcoylation de l'énamine 102a par l'α-bromométhylacrylate de méthyle 130 (cf. p. 75) puis oxydation du composé 134 obtenu.

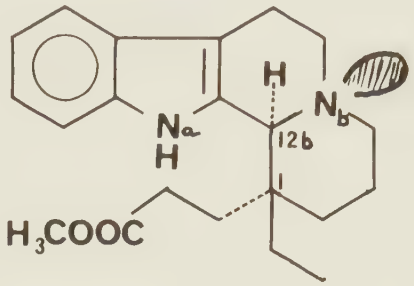
b) - Essais de cyclisation des composés 120 et 121 -

Plusieures tentatives d'élaboration du cycle E-homo, effectuées sur le composé 120, ont été vaines.

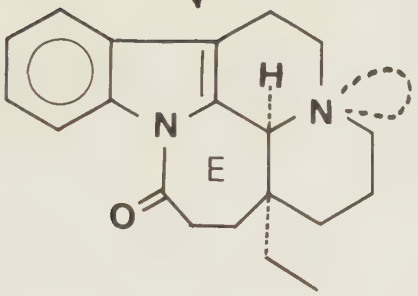
Or, des travaux récents (95c-d) ont montré que la formation de 123a et 123b était possible en traitant 122a et 122b par un agent alcalin.



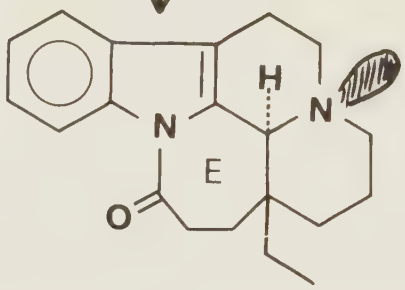
122 a



122 b



123 a



123 b

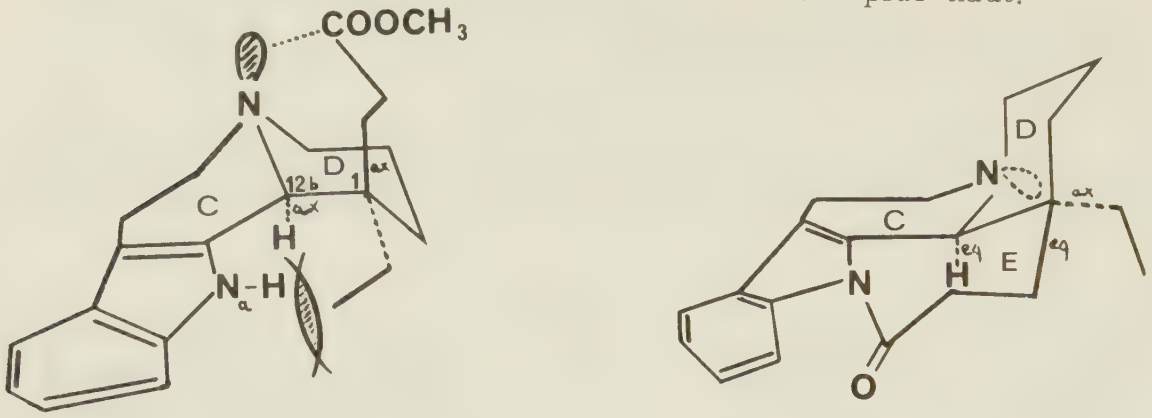
Plusieurs facteurs conditionnent la cyclisation de la chaîne ester portée par le carbone 1 :

- la formation d'un cycle E, lactame, à 7 chaînons ;
- la rupture de l'attraction électrostatique : $\geq N_b \cdots C(=O) - OCH_3$

  pour les composés 120 et 122a (position axiale de la chaîne) ;
- l'inversion éventuelle du doublet de l'azote N_b et de la forme chaise du cycle D.

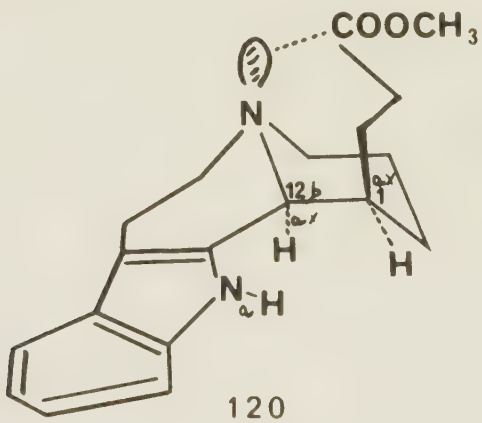
La transformation 122b ⟶ 123b s'effectue sans inversion de la conformation du cycle D.

Par contre, l'élaboration du cycle E lors de la transformation 122a ⟶ 123a sera rendue possible par un effet de décompression stérique (interaction $\geq N_a$-H-chaîne éthyle en C_1) (113) compensant les contraintes dues aux facteurs cités plus haut.



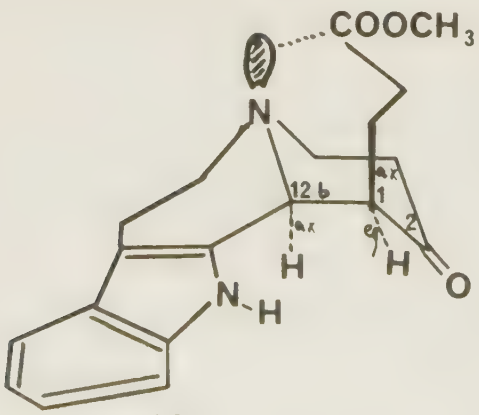
122 a ⟶ 123 a

Le composé 120 possède une conformation analogue à 122a. Mais l'absence de chaîne éthyle en C_1 peut expliquer l'échec des tentatives d'amidification.

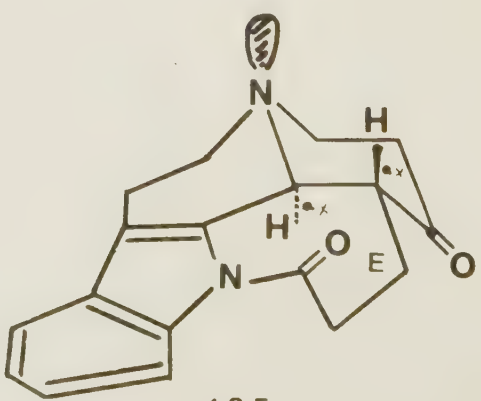


120

La formation du cycle E dans 125 a pu être réalisée dans notre laboratoire (106) à partir du composé 124, les conditions alcalines de la réaction favorisant l'épimérisation de la chaîne ester portée par le carbone 1.



124



125

L'action du tertiobutylate de potassium sur le composé 121 conduit non pas à l'amide 126 attendu mais au dérivé 127 dont la structure n'est pas totalement déterminée.

Ce composé résulte d'une réaction de Dieckmann entre les deux fonctions ester des substituants portés par le carbone 1 de 121.

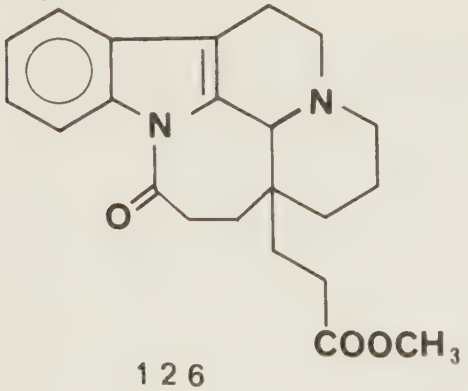
Le spectre IR est caractérisé par des bandes à 3480cm^{-1} ($\geq N_a$-H), 2860-2800-2755cm^{-1} (bandes de Bohlmann), 1715-1660-1620cm^{-1} (ester β-cétonique).

Le spectre UV est caractéristique d'un chromophore indolique. En milieu alcalin, on observe une forte absorption à λ 288 nm (log ε = 4,34) caractéristique d'un énolate.

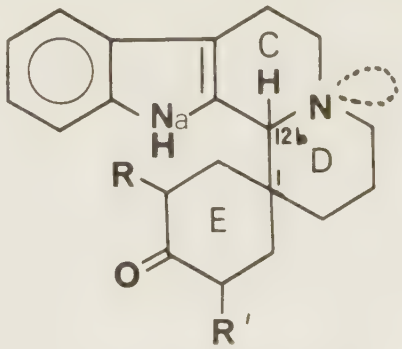
Le spectre de masse permet d'observer le pic moléculaire M^+ à m/e 366.

Le spectre de RMN montre à 7,75ppm un signal correspondant au proton $\geq N_a$-H; un signal (s, 3H) correspondant au groupe carbométhoxyle apparaît à 3,80ppm ; le proton en C-12b forme un singulet à 3,40ppm, caractéristique d'une jonction trans-quinolizidine des cycles C/D.

Toutes ces données concordent avec la formule 127, mais ne permettent pas de définir la position du groupement carbométhoxyle sur le cycle E.



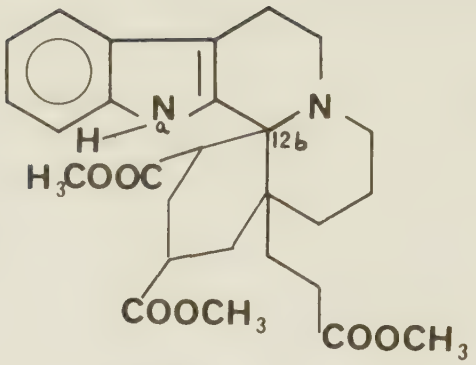
126



127 $\begin{cases} R=H\ ;\ R'=-COOCH_3 \\ R=-COOCH_3\ ;\ R'=H \end{cases}$

2°) - REACTION ENTRE L'ACRYLATE DE METHYLE ET L'ENAMINE 102a SANS SOLVANT -

L'acrylate de méthyle en grand excès est ajouté à l'énamine 102a. Après trois heures à reflux sous atmosphère d'azote, l'excès de réactif est distillé, puis le produit de la réaction chromatographié. On obtient 128 avec un rendement de 25 p. cent.



128

Le spectre IR ($CHCl_3$) montre des bandes à 3470-3330cm^{-1} ($\geq N_a$-H) et une bande large à 1725cm^{-1} (fonctions ester).

Le spectre UV (EtOH) est caractéristique du chromophore indolique α-β disubstitué.

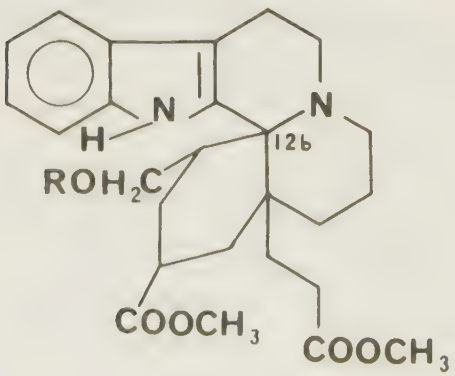
Le spectre de masse présente entre autres un pic moléculaire à m/e 482 et un pic à m/e 481.

Le spectre de RMN ($CDCl_3$) montre à 8ppm un massif correspondant au proton $\geq N_a$-H. Trois singulets de 3 protons chacun à 3,68, 3,44 et 3,16ppm traduisent la présence de trois groupes carbométhoxyle.

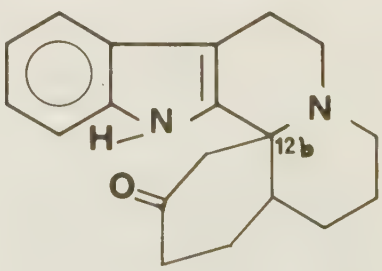
L'hydrogénation catalytique sur platine laisse la molécule inchangée, de même l'acétylation pyridinée, ce qui est en faveur de la structure proposée.

L'action prolongée du borohydrure de sodium en milieu méthanolique conduit à 129a (M^+ 454) : l'une des fonctions ester est réduite. Par acétylation pyridinée, 129a conduit à 129b (M^+ 496).

Cette anomalie de la réduction par le borohydrure est vraisemblablement liée à la proximité de l'azote indolique.



129 a R = H
129 b R = Ac



129c

L'ensemble de ces données spectrales et chimiques permet de proposer la structure 128 pour ce composé.

La présence inattendue d'un pic M-1 sur les spectres de masse des composés 128 , 129a et 129b , est en faveur de la structure proposée, le composé 129c présentant la même caractéristique (108).

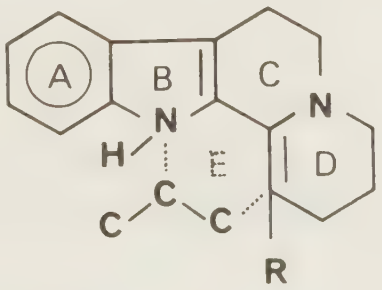
Un composé présentant l'addition de quatre molécules d'acrylate de méthyle sur l'énamine 102a (M^+ 568) a également été isolé.

:-:-:-:

Ainsi la réaction entre l'acrylate de méthyle et l'énamine 102a dans différentes conditions permet d'obtenir des composés nouveaux mais l'élaboration du cycle E-homo et, a fortiori, la formation du squelette de l'éburnane ne peuvent être réalisées.

D - OBTENTION DE LA (±) DESETHYL-20 VINCAMINE, 135

L'apport d'une unité à 3 carbones, convenablement choisie, devait permettre, à partir de l'énamine 102a, l'élaboration du cycle E de la vincamine.



R = H
R = Et

L'utilisation de l'α-bromométhylacrylate de méthyle, 130, dont le méthylène exo peut être considéré comme un groupe cétonique potentiel, a permis de réaliser cette annellation.

1°) - PREPARATION DE L'α-BROMOMETHYLACRYLATE DE METHYLE, 130 (Schéma XIII) (119)

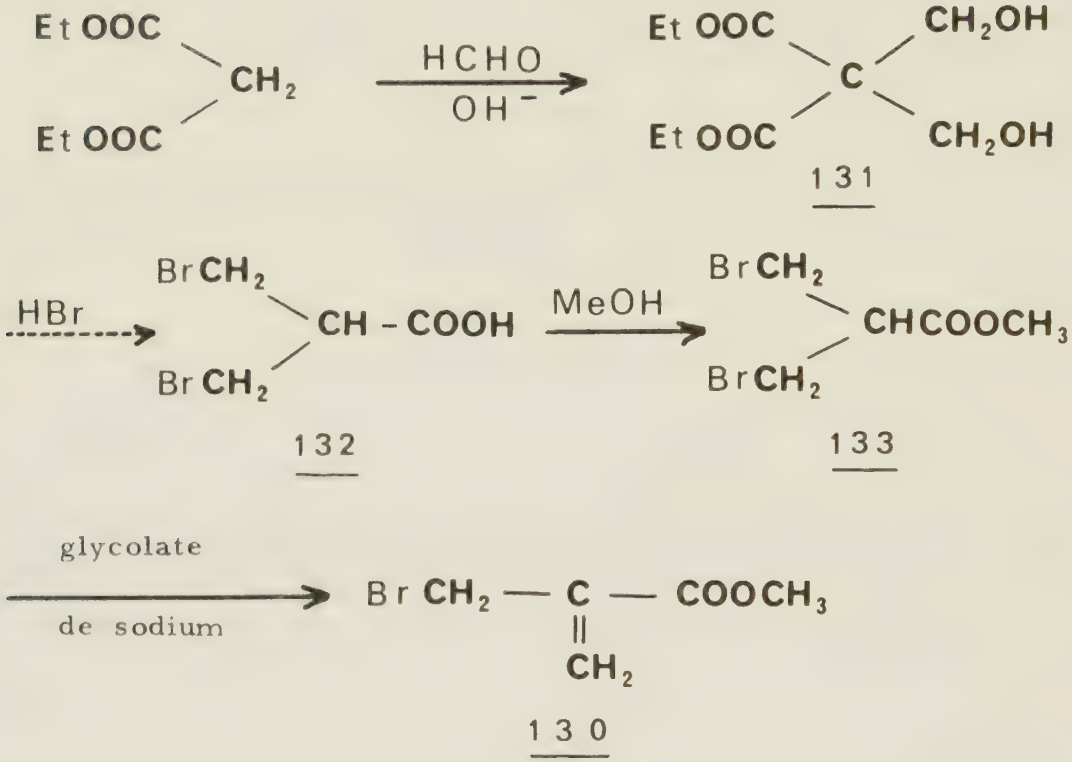


Schéma XIII

2°) - ALCOYLATION DE L'ENAMINE, 102a -

a) - Synthèse de l'octahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b (β-méthoxycarbonylallyl)-1 indolo [2-3a] quinolizine 134 -

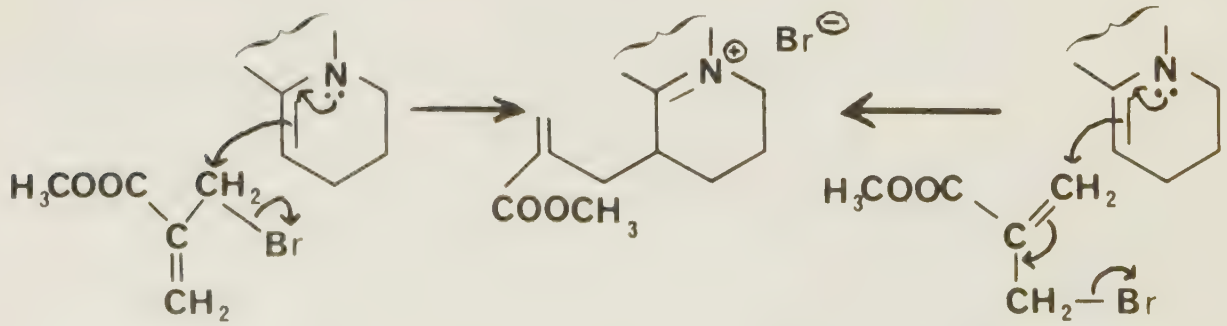


Schéma XIV

L'énamine 102a se condense avec 130 (schéma XIV) (118) soit selon un processus S_N2 sur le carbone porteur de l'atome d'halogène, soit par réaction de Michaël sur le groupement méthylène (S_N2'), les deux types d'attaque nucléophile conduisant au même sel d'immonium.

La polarité du solvant utilisé, la température, le pH du milieu réactionnel et le temps de réaction ayant une grande importance lors de l'alcoylation des énamines, divers essais ont été tentés sur l'énamine 102a.

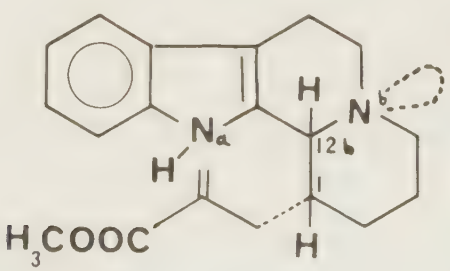
L'absence de solvant favorise la formation de dérivés polyalcoylés, quel que soit le temps de réaction.

Les solvants apolaires conduisent à un très faible rendement en dérivé monoalcoylé.

L'emploi de solvants polaires (méthanol, éthanol, acétonitrile, éthanol/acétonitrile) permet d'isoler, à côté de composés polyalcoylés, un produit de monoalcoylation avec un rendement de 15-20 p. cent. L'élévation de température et l'allongement du temps de réaction abaissent ce rendement et conduisent à l'isolement d'une forte proportion de composés polyalcoylés.

Ainsi l'alcoylation de 102a a lieu selon les règles très générales évoquées dans le schéma X , bien que la réactivité de ce composé apparaisse inférieure.

L'adjonction d'un mélange salin tamponnant le milieu méthanolique à pH 6,85, augmente la proportion de composé monoalcoylé tout en évitant presque totalement la polyalcoylation : la faible acidité du milieu réduit donc la déprotonation de l'immonium formé dans le premier stade de la réaction (cf. schéma X) : formation de A). Après 15 heures de réaction à température ordinaire, on isole 134, après réduction par le borohydrure de sodium avec un rendement de 40 p. cent.



134

b) - Etude spectrale de 134 -

- Le spectre IR ($CHCl_3$) est caractérisé par des bandes à 3460-3370cm^{-1} ($>N_a$-H), 2860-2810-2755cm^{-1} (bandes de Bohlmann), 1715cm^{-1} (-C(=O)-O-CH_3 et 1630cm^{-1} ($>C=CH_2$).

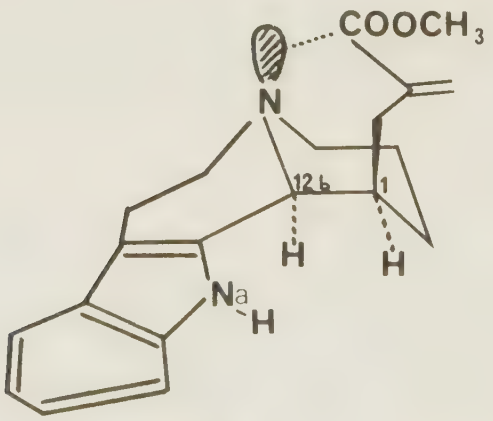
- Le spectre UV (éthanol) montre des bandes d'absorption à 227nm (log ε = 4,40), 276 (3,79), 285 (3,81), 292 (3,68) caractéristiques des chromophores de la molécule.

- Le spectre de masse permet d'observer le pic moléculaire M^+ à m/e 324.

- Le spectre de RMN ($CDCl_3$) montre des signaux caractéristiques :

1 proton ($>N_a$-H) à 8,8ppm
4 H aromatiques entre 7,5 et 6,9ppm
2 H oléfiniques : 2 doublets centrés à 6,1 et 5,5ppm (J=2Hz)
3H (ester méthylique) : singulet à 3,70ppm
1 H (C_{12b}) à 3,40ppm.

Ces données spectrales concordent avec la structure 134 attendue et laissent présager une jonction trans-quinolizidine des cycles C/D et une stéréochimie cis des hydrogènes (C_1 et C_{12b}) analogue au composé 120.



134

3°) - OXYDATION DE 134 : OBTENTION DE LA (±) DESETHYL-20 VINCAMINE, 135 -

a) - Action de OsO_4/HIO_4 sur 134 (120) -

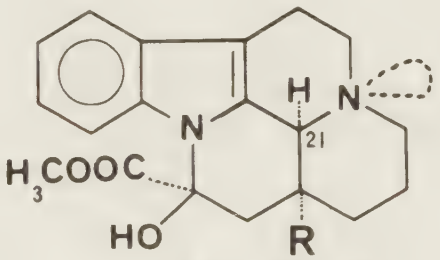
L'action du tétroxyde d'osmium sur 134, en solution dans le dioxanne aqueux, suivie de l'oxydation periodique du diol formé, transforme le groupement $>C=CH_2$ de 134 en cétone qui se cyclise spontanément sur l'azote N_a en carbinolamine, 135. La neutralisation de l'excès d'oxydant par une solution arsénieuse et l'extraction chloroformique du milieu réactionnel conduisent à une laque brune dont la cristallisation dans l'acétone permet d'isoler 135 avec un rendement de 42 p. cent.

F inst. = 248°

b) - Etude spectrale de 135 -

- Le spectre IR ($CHCl_3$) montre des bandes à 3520cm^{-1} (OH) et 1740cm^{-1} ($-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$).

- Le spectre UV dans l'éthanol présente des maxima d'absorption à 229 (log ε = 4,44), 276 (3,88), 282 (3,89) et 292nm (3,74). En milieu chlorhydrique, les maxima apparaissent à 270 (3,93) et 316nm (3,53), comme cela s'observe dans le cas de la vincamine, 75 (121).



(±) 75 R = Et
(±) 135 R = H

- Le spectre de masse permet d'observer le pic moléculaire à m/e 326.

- Les spectres de RMN confirment la structure 135 ; ainsi, mis en solution dans un mélange de $CDCl_3/(CF_3CO)_2O$ (122), après 2 minutes on observe :

. 4 protons aromatiques entre 7,6 et 7ppm
. 1 singulet de 3 protons à 3,80ppm représentant l'ester méthylique. La position de ce signal est caractéristique de la configuration proposée au niveau du carbone 16

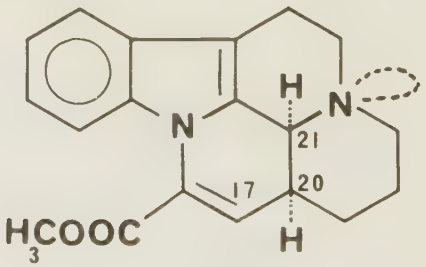
. le massif à 5,1ppm (4,3ppm dans $CDCl_3$) est attribué au proton en C-21.

après 3 heures, on observe par suite d'une déshydratation :

. l'apparition d'un doublet (J=7Hz) centré à 6,5ppm (C_{17}-H) et d'un singulet de 3 protons à 4ppm (-C(=O)-OCH_3 α,β-éthylénique), tandis que disparaît progressivement le signal à 3,80ppm.

4°) - (±) DESETHYL-20 APOVINCAMINE, 136 -

La (±) deséthyl-20 apovincamine, 136, est obtenue par extraction du mélange solvant ayant servi à mesurer le spectre de RMN précédent.



136

Le spectre IR ($CHCl_3$) montre des bandes à 1730cm^{-1} (-$COOCH_3$) et 1640cm^{-1} (>C=C<).

Le spectre UV (EtOH) est caractérisé par des bandes à 230nm ($\log \varepsilon$ = 4,43), 276 (4), 315 (3,78), en accord avec la structure proposée.

Le spectre de RMN ($CDCl_3$) semblable à celui de 135 présente en outre un doublet (J=6Hz) (C_{17}-H) à 6,3ppm, un massif de

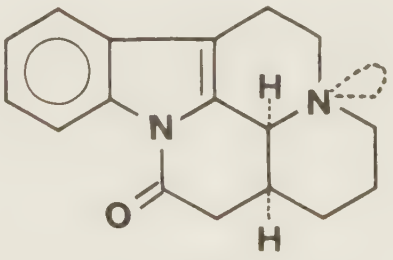
1 proton (C_{21}-H) à 4,4ppm et un singulet de 3 protons à 3,90ppm correspondant au groupement carbométhoxyle.

Des expériences de découplage de spin montrent que le doublet à 6,3ppm, correspondant au proton en C-17, est résolu en un singulet lorsqu'on irradie à 2,75ppm, tandis que le massif à 4,4ppm (C_{21}-H) est simplifié. Ceci permet de situer le proton en C_{20} à 2,75ppm.

Lorsque le composé 136 est traité par le mélange acétone/acide chlorhydrique 4 N, on obtient, après trois heures de réaction à 70°, la deséthyl-20 vincamine, 135, et un composé qui semble être l'épimère en C_{16} de 135.

5°) - CORRELATION AVEC LA (±) DESETHYL-20 EBURNAMONINE, 137 -

L'action de l'hydrure double d'aluminium et de lithium sur 135, suivie de l'action de l'acide chlorhydrique dilué (123), permet d'isoler, après chromatographie, le composé 137 dont la structure a été établie de façon formelle (Rayons X) dans notre laboratoire (106).

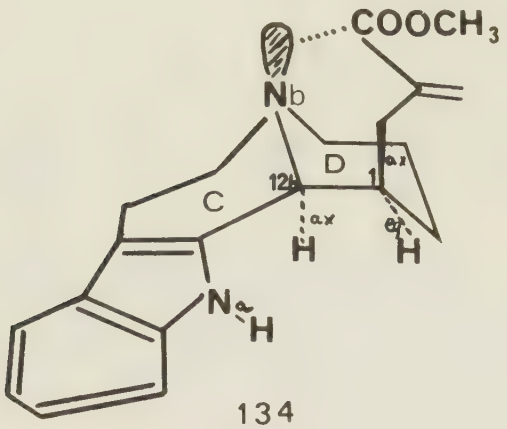


137

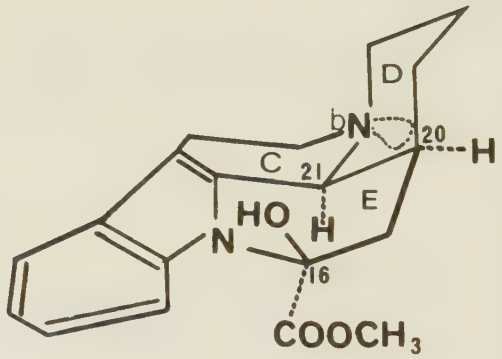
Toutes ces données spectrales, ainsi que la corrélation avec le produit de synthèse, 137, permettent de confirmer pour 135 la stéréochimie proposée.

La comparaison des structures des composés 134 et 135 (schéma XV) et l'examen des modèles de Dreiding montrent que la fermeture du cycle E nécessite la rupture de l'attraction "électrostatique" $\rangle N_b \cdots\cdots C(=O) - OCH_3$ et un changement de conformation de la chaîne ester au niveau du carbone 1. Ces deux condi-

tions seront réalisées par l'inversion du doublet de l'azote N_b plutôt que par une conformation bateau du cycle D.



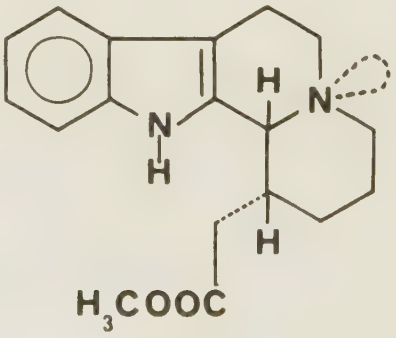
134



135

Schéma XV

La formation du cycle E de 135 est à rapprocher de celle correspondant au passage 138 ⟶ 137 qui nécessite un apport énergétique élevé, le cycle E étant dans ce dernier composé plus tendu (106).



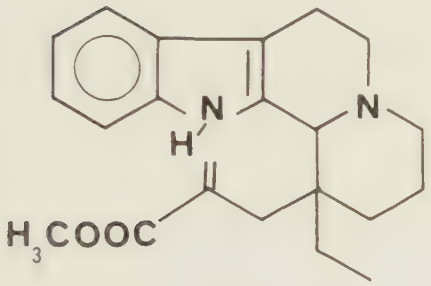
138

E - SYNTHESE TOTALE DE LA (±) VINCAMINE, 75

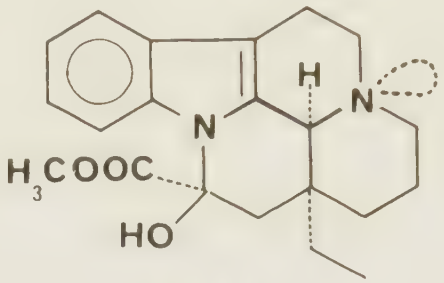
L'énamine 102b, dissoute dans le mélange éthanol/acétonitrile en présence d'un tampon Na_2HPO_4/NaH_2PO_4 (pH 6,85), est traitée par l'α-bromométhylacrylate de méthyle, 130. Après 20 heures, le milieu réactionnel est réduit par le borohydrure de sodium.

Le milieu réactionnel contenant le composé 139 est directement soumis à l'action du tétroxyde d'osmium puis de l'acide periodique.

Après extraction, la (±) vincamine, 75, est obtenue par simple cristallisation (acétone), de caractéristiques spectrales identiques à un échantillon authentique.



139



[±] 75

:-:-:-:-:

Ainsi l'obtention des composés 87, 93 et 120 ne permet pas d'accéder au squelette homodeséthyléburnane, contrairement aux dérivés homologues, possédant une chaîne éthyle. Mais l'utilisation d'un réactif alcoylant potentiellement oxydable, l'α-bromométhylacrylate de méthyle permet d'effectuer l'annellation recherchée : la synthèse de la (±) vincamine et d'un analogue, la (±) deséthyl-20 vincamine, est réalisée.

☆
☆ ☆

CONCLUSION

L'intérêt que porte notre laboratoire à la biogénèse des alcaloïdes indoliques, nous a conduits à rechercher et à déterminer les composants hétérosidiques, précurseurs de ces alcaloïdes, d'une Icacinacée d'Extrême-Orient, Cantleya corniculata (Becc.) Howard.

Cette recherche, motivée par la mise en évidence d'un alcaloïde artefact, la cantleyine, s'est achevée par la détermination de structure du cantleyoside. La nature bis-terpénique de ce nouvel hétéroside est remarquable et représentative d'une classe très peu fournie.

Enfin, un travail de synthèse, au cours duquel de nouvelles voies d'accès aux alcaloïdes du type éburnane ont été explorées, nous a permis, en outre, de réaliser la synthèse totale de la (dl) vincamine et d'analogues.

☆ ☆ ☆

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion, pris sur bloc Kofler ou au microscope Leitz, sont corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés sur appareil Jouan-Roussel, type Quick-polarimètre. Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrographe Perkin-Elmer, type 257 ; les spectres UV (λ nm, log ϵ) sur appareil Bausch et Lomb, type "Spectronic 505". Les spectres de masse ont été déterminés sur spectrographe AEI, type MS 9 ou Atlas CH_4.

Les spectres de RMN ont été réalisés sur appareil Varian A 60 A ou sur appareil Perkin-Elmer, type R 12, avec le tétraméthylsilane comme indicateur interne (δ = 0). Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm.

Les chromatographies sur colonne sauf mention spéciale ont été effectués sur alumine Merck standardisée activité II-III ou sur silice Mallinckrodt 100-200 Mesh C-C4.

Les chromatographies analytiques sur couches minces (CCM) sont effectuées avec le Kieselgel G selon Stahl et les chromatographies sur plaques préparatives avec le Kieselgel HF 254 + 366.

☆ ☆

PREMIERE PARTIE

1°) - ISOLEMENT DE LA CANTLEYINE, 59

26kg d'écorces du tronc de C. corniculata sont broyés en poudre grossière. La poudre est humectée pendant 12 h. avec une solution aqueuse ammoniacale à 25 p. cent, puis extraite dans un appareil type Soxhlet par de l'éther (150 l.) à deux reprises. L'extractum éthéré est concentré à 15 l., sous pression réduite, puis extrait par 4 x 2 l. d'acide chlorhydrique aqueux à 5 p. cent.

La phase éthérée restante est conservée pour l'isolement des substances neutres.

Les phases aqueuses acides sont lavées par de l'éther (2 x 1 l.) puis alcalinisées par de l'ammoniaque à 25 p. cent jusqu'à pH 10 ; l'extraction par de l'éther (4 x 1 l.), puis la distillation de la phase organique conduisent à 7,56g d'alcaloïdes totaux (rendement : 0,03 p. cent).

Ces derniers, en solution benzénique, sont chromatographiés sur 250g d'alumine Merck standardisée, d'activité I. 17 fractions, éluées par l'éther/méthanol 99/1, ne conduisent à aucun produit cristallisé. Ces fractions sont à nouveau chromatographiées sur silice. L'élution par le mélange benzène/éther (80/20) fournit des fractions riches en cantleyine. Celles-ci (0,410g) sont purifiées à nouveau par chromatographie préparative sur couches épaisses de Kieselgel Merck type HF 254 + 366 (mélange éluant : chloroforme/méthanol/ammoniaque 90/9,75/0,25).

La cantleyine, 59, est obtenue cristallisée dans l'éther et les cristaux sont encore purifiés par sublimation sous vide (0,001mmHg à 90°).

L'échantillon analytique est conservé en tube scellé sous atmosphère d'azote et à l'obscurité, le produit devenant pourpre-violacé à la lumière et au contact de l'oxygène de l'air.

$F = 130°$ $\qquad [\alpha]_D = - 40° \pm 2°$ ($CHCl_3$, c = 1)

Analyse : $C_{11}H_{13}NO_3$

calc. %	C 63,75	H 6,34	O 23,16	N 6,76
tr. %	63,5	6,4	23,4	6,8

Spectre de masse : pics à m/e = 207 (M^+, 68%), 179 (43), 175 (79), 160 (16), 147 (100), 132 (23), 118 (32), 104 (19), 91 (40), 77 (19), 63 (11), 65 (16), 51 (21), 39 (31).

Haute résolution :

m e	Formule brute	Calc.	Tr.
207 (M^+)	$C_{11}H_{13}NO_3$	207,0896	207,0906
179	$C_{10}H_{13}NO_2$	179,0946	179,0950
175	$C_{10}H_9NO_2$	175,0633	175,0628

2) - EXTRACTION DE LA PLANTE SANS ACTION DIRECTE DE L'AMMONIAQUE -

1 Kg d'écorces de tronc, broyées, est épuisé par lixiviation par de l'éther de pétrole (2 x 2 l.) ; l'extrait éthéro-pétroléique ne donne pas de réaction de Valser-Mayer (alcaloïdes) ; la poudre d'écorces est alors séchée et épuisée par 2 x 3 l. d'alcool à 85°, sous reflux.

Le test de Valser-Mayer, pratiqué sur cet extrait alcoolique, est négatif.

Toutefois, après contact avec de l'éthanol ammoniacal à 25 p. cent, puis évaporation sous vide et action de l'acide chlorhydrique à 25 p. cent au bain-marie, on peut isoler une fraction à caractère alcaloïdique (réaction de Valser-Mayer positive).

3°) - TRANSFORMATION DU LOGANOSIDE, 22a, EN CANTLEYINE, 59

95mg de loganoside, 22a, sont dissous dans une solution tampon de pH 5 (Mc ILVAINE) ; on ajoute 10mg d'émulsine et laisse 18 h. à 38° sous atmosphère d'azote. $8cm^3$ d'ammoniaque à 25 p. cent sont alors ajoutés ; après 2 h., on acidifie à pH 1 par de l'acide chlorhydrique à 10p.cent porte la solution obtenue à 100° environ durant 30 minutes et ajoute à nouveau, après refroidissement, de l'ammoniaque à 25 p. cent jusqu'à pH 9. Après 15 minutes sous reflux, on refroidit puis extrait par 4 x $20cm^3$ d'éther. On obtient un résidu (5mg) cristallisé dans l'éther, en tout point identique à la cantleyine, 59 (F, $[\alpha]_D$, spectres IR et de masse).

4°) - EXTRACTION DU CANTLEYOSIDE

20 Kg d'écorces de tronc de C. corniculata sont broyés en poudre grossière. La poudre est dégraissée par double percolation à l'éther de pétrole (2 x 20 l.), puis, après séchage, mise à macérer avec de l'alcool à 85° (40 l.) trois heures à froid puis une heure à reflux sous agitation.

Les solutions alcooliques sont distillées sous vide et l'extrait obtenu est soumis à une séparation à contre-courant selon la méthode de CRAIG (appareil Quickfit type Steady-State-Distribution-Machine) dans le système n-butanol/eau (1/1). Après 80 transferts, le programme affiché (agitation 1 min./décantation 45 min.) permet de séparer 16 fractions riches en cantleyoside.

A partir de 145g d'extrait total sec, on obtient ainsi 22,4g d'un mélange riche.

Ce dernier est chromatographié sur colonne de silice. L'élution par le mélange acétate d'éthyle/méthanol (19/1) permet de recueillir 6,7g de cantleyoside impur *.

---

* - Les contrôles de pureté sont effectués par chromatographie sur couche mince de Kieselgel Merck HF 254 + 366, après migration dans le mélange acide acétique/acétate d'éthyle/eau/n-butanol 5/6/5/8.

Une nouvelle purification est nécessaire : 1g de cantleyoside impur est dissous dans $1cm^3$ de pyridine anhydre, puis additionné de $10cm^3$ d'anhydride acétique. Après 15 h. de repos, on extrait selon la manière habituelle et l'on obtient 1,3g de produit acétylé. Soumis à une chromatographie préparative sur couche épaisse de Kieselgel Merck type HF 254 + 366, imprégné de nitrate d'argent, on obtient, après migration dans le mélange benzène/méthanol 6/1, 0,450g d'octa-acétyl cantleyoside (60b) que l'on fait cristalliser dans le méthanol.

F = 144-145° ; $[\alpha]_D$ = - 93° ($CHCl_3$; c = 0,5)

Analyse : $C_{49}H_{62}O_{27}$

calc. %	C 54,34	H 5,73	O 39,93
tr. %	54,71	5,90	38,73

5°) - PREUVES CHIMIQUES DE LA STRUCTURE DU CANTLEYOSIDE

a) - Caractérisation du glucose -

0,300g de cantleyoside, 60a, sont dissous dans $20cm^3$ de solution d'acide sulfurique à 10 p. cent. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement, la solution est neutralisée par addition de $BaCO_3$. Après filtration, l'évaporation de la solution conduit à un composé (0,130g) en tous points identique par chromatographie sur papier au D-glucose.

Le produit d'hydrolyse acide est additionné, après lyophilisation, d'acétone ($30cm^3$), d'acide sulfurique concentré ($0,2cm^3$) et de $CuSO_4$ (1g). Après 24 h. de contact, le milieu est neutralisé par de l'ammoniaque et évaporé à sec, puis repris par du chloroforme. Les phases chloroformiques sont évaporées et le résidu obtenu est chromatographié sur alumine neutre. Les fractions éluées au benzène/éther (80/20) sont constituées de Di-O-isopropylidène aldofurannose (0,082g).

Spectre de masse : pics à m/e 245 (M-15), 187, 127, 113, 101, 99, 85, 69, 59, 43.

Spectre de RMN : 5,95ppm(1H, d, J=4Hz) ; 4,55ppm (1H, d, J=4Hz) ; 4,45-3,60ppm (7H, m) ; 2,70ppm (1H, disparaissant par deutériation) ; 1,70-1,10ppm (12H, m).

b) - Action du borohydrure de sodium sur l'acétyl-cantleyoside, 60b -

40mg de 60b sont dissous dans 2cm^3 de chloroforme contenant une goutte d'acide acétique. Le borohydrure de sodium est ajouté jusqu'à transformation complète de 60b (CCM). L'extrait chloroformique fournit un composé ne présentant plus, en RMN ($CDCl_3$), de signal à 9,6ppm correspondant au proton aldéhydique, tandis qu'un massif à 3,60ppm traduit la présence de deux nouveaux protons ($-CH_2OH$).

c) - Hydrogénation catalytique de l'acétyl-cantleyoside, 60b -

L'hydrogénation catalytique sur charbon palladié de l'acétyl-cantleyoside en solution éthanolique pendant 3 heures conduit au dérivé dihydrogéné, le groupement vinyle étant transformé en groupement éthyle.

d) - Dégradation de l'acétyl-cantleyoside, 60b : penta-acétyl-loganoside, 22'a, et tétraacétylsweroside, 25' -

A 0,517g d'octaacétylcantleyoside, 60b, en solution dans le méthanol (10cm^3), sont ajoutés, par petites portions, 0,120g de borohydrure de sodium. Après 30 minutes, 8cm^3 de soude méthanolique N sont ajoutés à la solution. Après repos de 20 h. sous atmosphère d'azote, le pH est ajusté à 7,5 par une solution méthanolique N d'acide chlorhydrique.

Le mélange, mis à sec, est redissous dans 10cm^3 de méthanol anhydre, refroidi, puis additionné de 10cm^3 de solution éthérée de diazométhane. Après évaporation à sec, le produit de la réaction est dissous dans 0,7cm^3 de pyridine et additionné de 7cm^3 d'anhydride acétique. Après 12 h. de contact, le milieu est noyé à l'eau et extrait de la manière habituelle. La laque obtenue (0,300g) est soumise alors à une chromatographie préparative sur couches épaisses de Kieselgel Merck type HF 254 + 366, imprégné de nitrate d'argent. Le pentaacétylloganoside, 22'a (0,039g) et le

tétraacétylsweroside, 25' (0,067g) sont ainsi séparés. Les constantes physiques et les données spectrales de ces deux composés sont en tous points identiques à celles d'échantillons authentiques.

6°) - CONSTITUANTS MINEURS -

a) - La séparation par contre-courant de l'extrait alcoolique des écorces de tronc de C. corniculata permet (cf. p.88) d'obtenir une fraction riche en cantleyoside (22,4g à partir de 145g d'extrait sec).

La chromatographie sur colonne de silice de cette fraction a été effectuée :

- Les premières fractions éluées par le mélange acétate d'éthyle/méthanol 19/1 conduisent à 3,3g d'arbutoside, 71, cristallisant dans l'éthanol :

F = 196-200°

- Les fractions suivantes conduisent à l'isolement du cantleyoside (cf. p.88).

A partir d'une autre fraction, issue de la séparation par contre-courant, on isole après chromatographie le D-glucose, 1 (3,3g à partir de 8,8g d'extrait sec), caractérisé par son dérivé pentaacétylé.

b) - L'extrait éthéré (82g à partir de 26 kg d'écorces) des écorces de tronc, qui a permis l'isolement de la cantleyine, 59, est soumis à une chromatographie sur alumine :

- L'élution par le benzène conduit à l'acétate de dammaradiénol, 72a (20g) cristallisant dans l'éthanol :

F = 150° $C_{32}H_{52}O_2$

Par hydrolyse alcaline (potasse alcoolique à 5 p. cent) à reflux pendant 2 heures, on obtient après traitement habituel, le dammaradiénol, 72b, cristallisant dans le méthanol :

F = 130° $[\alpha]_D$ = + 43° ($CHCl_3$, c = 1)

- L'élution par l'éther conduit au lupéol, 73 (2,2g) purifié par sublimation :

$$F = 208° \quad [\alpha]_D = + 25° \ (CHCl_3, \ c = 1)$$

- L'élution par l'éther/méthanol 19/1 permet d'obtenir la bétuline, 74 (5g) purifiée par sublimation :

$$F = 252° \quad [\alpha]_D = + 20° \ (CHCl_3, \ c = 1)$$

Les données spectrales de tous ces constituants mineurs sont en accord avec celles d'échantillons authentiques (D-glucose, acétate de dammaradiénol) ou avec les données de la littérature (arbutoside (124), lupéol et bétuline (125)).

x

x x

DEUXIEME PARTIE

1°) - (β-méthoxy carbonylvinyl)1 hexahydro-3,4,6,7,12,12b indolo-[2-3a] quinolizine, 87

- Pyridyl-3 acrylate de méthyle, 81 -

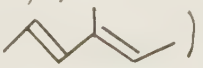
A 23g d'acide malonique en suspension dans un mélange de pyridine ($20cm^3$)/pipéridine ($2cm^3$), on ajoute $19cm^3$ de formyl-3 pyridine. Le milieu est chauffé à 80°pendant 15 min. L'acide (F = 235°) qui a précipité est filtré, lavé à l'acétone, puis estérifié par le méthanol ($250cm^3$) en présence d'acide sulfurique concentré ($4cm^3$), 16 heures à reflux. Le mélange réactionnel est concentré sous vide, neutralisé puis extrait par du chloroforme. On obtient ainsi 12g de 81.

- Préparation de 83 -

A 3g de bromure de tryptophyle, 82, dissous dans $15cm^3$ de méthanol anhydre, on ajoute 2,3g de 81. Après chauffage du milieu à 75° pendant 20 heures, le solvant est évaporé ; le produit brut est chromatographié sur silice. L'excès de 81 est élué par l'éther ; puis 3,5g de sel de pyridinium 83 sont élués par le méthanol.

- Réduction de 83 -

A 3,1g de 83 dissous dans le méthanol ($50cm^3$), le borohydrure est ajouté sous atmosphère d'azote jusqu'à réduction totale du bromure de pyridinium 83 (CCM). Le milieu est noyé à l'eau, puis extrait par du chloroforme. On isole 2,5g de produit brut, chromatographié sur alumine. Les fractions éluées par le mélange benzène/chloroforme 4/1 conduisent à 1g de 84 (Rdt. 40 p. cent).

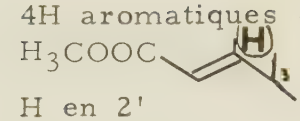
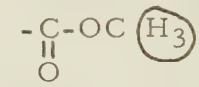
Spectre IR ($CHCl_3$) : $3480cm^{-1}$ (>N-H) ; $1715cm^{-1}$ (-C(=O)-OCH_3) ; $1640\text{-}1630cm^{-1}$ 

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre : 225 (4,35), 265 (4,07), 292 (3,7)
milieu acide : 224 (4,35), 258 (4,07), 293 (3,64)
milieu alcalin : 266 (4,08), 292 (3,73)

Spectre de masse : pics à m/e 310 (M^+), 279, 256, 180 (100 p. cent), 85, 83.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	8,2	1H	>N-H
m	7,7-7,1	5H	4H aromatiques et 
m	7,05	1H	H en 2'
m	6,25	1H	H en 4
d	5,75 (J=16Hz)	1H	
s	3,75	3H	

- Obtention de 87 -

A 400mg de 84, dissous dans 15cm^3 de mélange $CHCl_3$/C_2H_5OH (1/1), 43 gouttes d'eau oxygénée (110vol.) sont ajoutées. Le mélange réactionnel est chauffé à 40° pendant 48 h. L'excès d'eau oxygénée est détruit par le charbon palladié. Après filtration et évaporation du filtrat, on obtient 380mg de 86 qui sont dissous dans 3cm^3 d'acide trifluoroacétique ; on ajoute alors 3cm^3 d'anhydride trifluoracétique. La réaction est effectuée sous atmosphère d'azote et en bain de glace. Après 2 h. de contact, 6cm^3 d'acide chlorhydrique à 30 p. cent sont ajoutés, on laisse 30min. à 50°, puis on neutralise le milieu et extrait par le chloroforme. Le résidu (0,18g) obtenu par évaporation est chromatographié sur couche épaisse de silice ; on obtient 20mg de 87.

Spectre IR ($CHCl_3$) : 3460cm^{-1} (>N-H), 1720cm^{-1} (-C(=O)-OCH_3)

1645-1625cm^{-1} (liaisons éthyléniques)

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre } 222 (4,31), 258 (4,04), 29[illegible] (3,60)
milieu acide }
milieu alcalin : 267 (4,08), 290 (3,78)

Spectre de masse : pics à m/e 308 (M^+, 100 p. cent), 307, 293, 277, 249, 184, 170, 169, 149, 144, 143, 130.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	7,8	1H	>N-H
d	7,55	1H	MeOOC, H, 3
d	6,10	1H	MeOOC, 3, H
m	7,5-7	4H	H aromatiques
m	6,4	1H	H en 2
m	5,05	1H	H en 12b
s	3,80	3H	-C(=O)-O-C(H_3)

2°) - (β-méthoxycarbonyl éthyl)-1 hexahydro-3,4,6,7,12,12b indolo [2,3a] quinolizine, 93 -

- (Pyridyl-3) propionate de méthyle, 88 -

10,2g de 81, dissous dans 100cm^3 de méthanol sont hydrogénés sur charbon palladié à 10 p. cent (1g). Après absorption de 1,5 l. de H_2 (théorie : 1,5 l.), on filtre sur Hyflosupercel et évapore le filtrat. 9,6g de 88 sont obtenus.

- Préparation de 89 -

6g de bromure de tryptophyle, 82, sont dissous dans 25cm^3 de méthanol anhydre. On ajoute alors 4,6g de 88. Après avoir chauffé à 75° pendant 20 heures, le milieu réactionnel est évaporé et filtré sur silice. L'excès de 88 est élué par l'éther, puis 7,6g de sel de pyridnium, 89, sont élués par le méthanol.

- Réduction de 89 -

7,6g de 89 sont réduits selon la technique de réduction de 83. Le produit brut (6,6g) est chromatographié sur alumine.

L'élution par le benzène conduit à 1,4g d'une laque jaune qui, par purification sur couche épaisse de silice, fournit 270mg de pipéridéine, 91.

Spectre IR ($CHCl_3$) : 3480cm^{-1} (>N-H), 1730cm^{-1} (-C(=O)-OCH_3), 1665cm^{-1} (>C$_4$=C$_5$<)

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre } 224 (4,38), 276 (3,73), 284 (3,74), 292 (3,71)
milieu acide }
milieu alcalin : 276 (3,79), 284 (3,79), 292 (3,73)

Spectre de masse : pics à m/e 312 (M^+), 281, 183, 182 (100 p. cent), 144, 143, 130, 93, 79.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	8,45	1H	>N-H
m	7,7-7	4H	H aromatiques
m	6,95	1H	H en 2'
s	5,65	2H	H en 4 et 5
s	3,60	3H	$-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$

L'élution par le mélange benzène/chloroforme 1/1 conduit à 2,5g de 90.

Spectre IR ($CHCl_3$) : 3480cm^{-1} (>N-H), 1730cm^{-1} ($-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$)

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre } 223 (4,49), 276 (3,78), 284 (3,80), 292 (3,73)
milieu acide }
milieu alcalin : 276 (3,85), 284 (3,86), 292 (3,80)

Spectre de masse : pics à m/e 312 (M^+), 281, 211, 183, 182 (100 p. cent), 144, 143, 130.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	8,55	1H	$>N-H$
m	7,75-7	4H	H aromatiques
m	6,95	1H	H en 2'
m	5,5	1H	H en 4
s	3,65	3H	$-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$

La purification sur couche épaisse de silice permet d'isoler le composé 92 (100mg).

Spectre IR ($CHCl_3$) $3480cm^{-1}$ ($>N-H$)
$1735cm^{-1}$ ($-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$)

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre } 225 (4,49), 276 (3,74), 285 (3,77), 292 (3,71)
milieu acide }
milieu alcalin : 276 (3,79), 285 (3,82), 292 (3,77)

Spectre de masse : pics à m/e 314 (M^+), 283, 256, 184 (100 p. cent), 144, 143, 130

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	8,5	1H	$>N-H$
m	7,7-7	4H	H aromatiques
m	7	1H	H en 2
s	3,65	3H	$-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$

- Préparation de 93 -

2,9g du composé 90 sont traités selon la technique qui a permis l'obtention de 87. Après purification sur alumine, l'indoloquinolizine 93 est isolée (180mg).

Spectre IR ($CHCl_3$) : 3480-3325cm^{-1} ($\rangle$N-H), 1730cm^{-1} (-$\overset{\overset{O}{\|}}{C}$-$OCH_3$)

Spectre de masse : pics à m/e 310 (M^+), 309, 295, 279, 251, 237 (100 p. cent), 223, 194, 180, 169, 144, 143, 85, 83.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	9,7	1H	$\rangle$N-H
m	7,6-7	4H	H aromatiques
m	5,6	1H	H en 2
massif	4,7	1H	H en 12b
s	3,7	3H	-$\overset{\overset{O}{\|}}{C}$-$OCH_3$

3°) - Hexahydro-2,3,4,6,7,12 indolo [2-3a] quinolizine, 102a

- Obtention du sel de pyridinium, 114 -

40g de bromure de tryptophyle, 82, sont additionnés de 26cm^3 de pyridine. Après 15 min. à 80°, le milieu se prend en masse. Les cristaux (45g) sont lavés à l'éther et séchés.

- Hydrogénation cyclisante de 114 -

A 45g de 114, dissous dans 600cm^3 de méthanol anhydre, on additionne 60cm^3 de méthanol saturé de gaz chlorhydrique. L'hydrogénation sur platine (4g de PtO_2) est laissée, une quinzaine d'heures, après absorption d'une quantité inférieure à la théorie de façon à éviter une perhydrogénation.

Après le traitement habituel, on isole 28g d'une laque brune contenant 40 p. cent de 115 et 60 p. cent de 103.

- Oxydation mercurique des composés 115 et 103 en mélange -

3,5g du mélange des bases 115 et 103 dissous à chaud dans 5cm^3 d'acide acétique sont traités par une solution de 40g d'acétate mercurique dans 125cm^3 d'acide acétique à 8 p. cent. Ce mélange est chauffé à 95° pendant 3 heures, puis filtré. Le filtrat est additionné d'une nouvelle quantité d'acétate mercurique (40g) et chauffé à nouveau 2 heures. Les sels de mercure sont précipités par barbotage d'hydrogène sulfuré, pendant 1 heure. Après filtration du sulfure de mercure, le milieu est concentré puis alcalinisé par une solution normale de KOH jusqu'à précipitation totale. Le précipité filtré est séché soigneusement sous vide. L'énamine 102a (3,1g) est ainsi obtenue avec un rendement de 85 p. cent.

Spectre IR ($CHCl_3$) : bandes à 3480cm^{-1} ($>N_aH$), 1660cm^{-1} ($>N-C=C<$)

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre : 210 (4,28), 230 (4,15), 309 (3,97), 321 (4) 354 (4,06)
milieu acide : 210 (4,32), 248 (4,03), 354 (4,24)
milieu alcalin : 308 (4,25), 320 (4,20)

Spectre de masse : pics à m/e 224 (M^+, 100 p. cent), 223, 98.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

m	7,91	1H	$>N_a-H$
m	7,5-6,8	4H	H aromatiques
m	4,95	1H	H en 1

4°) - Ethyl-1 hexahydro-2,3,4,6,7,12 indolo [2-3a] quinolizine, 102b -

- Obtention du sel de pyridinium, 108b -

Le bromure de tryptophyle, 82 (4,4g) dissous dans le méthanol anhydre (30cm^3), est traité par l'éthyl-3 pyridine (3cm^3) à reflux, sous atmosphère d'azote pendant 15 h. Après évaporation du milieu, le produit de la réaction est chromatographié sur silice. Après élution de l'excès d'éthyl-3 pyridine, le sel de pyridinium 108b (4,7g) est élué par le méthanol.

- Réduction du sel 108b -

Le sel 108b, en solution méthanolique, est réduit par le borohydrure de sodium ; le produit brut de réduction est chromatographié sur alumine. Le mélange benzène/éther 1/1 élue 118 (2,5g) avec un rendement de 75 p. cent.

F. inst. = 151°

Les données spectrales correspondent à celles de la littérature (100).

- Ethyl-1 hexahydro-3,4,6,7,12,12b indolo [2-3a] quinolizine, 119 -

1,5g de pipéridéine, 118, est solubilisé dans 40cm^3 d'un mélange $CHCl_3$/EtOH 1/1. La solution est additionnée de 80 gouttes d'eau oxygénée à 110 vol., et portée à 50° pendant 15 h.

L'excès d'eau oxygénée est alors détruit par addition de charbon palladié à 10 p. cent. Après filtration et évaporation à sec, on obtient 1,5g de Nb-oxyde qui est dissous dans 110cm^3 de chlorure de méthylène anhydre. L'anhydride trifluoracétique (9cm^3) est ajouté sous atmosphère d'azote à la solution refroidie en bain de glace. Après 30 min., le milieu réactionnel est laissé encore 90 min. à température ambiante. Puis, après concentration sous vide, on traite le milieu sous atmosphère d'azote par de l'acide chlorhydrique aqueux à 30 p. cent (60cm^3) et chauffe 40 min. à 60°. On alcalinise puis extrait par le chloroforme. L'évaporation des phases chloroformiques laisse un résidu (1,5g) chromatographié sur alumine. Le mélange benzène/éther 1/1 élue 119 (480mg) (rdt. : 30 p. cent par rapport à 118).

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	7,75	1H	>N-H
m	7,5-6,9	4H	H aromatiques
massif	5,6	1H	H en 2
massif	4,5	1H	H en 12b
t	1,1 (J=6Hz)	3H	$-CH_2-CH_3$

- Ethyl-1 hexahydro-2, 3, 4, 6, 7, 12 indolo [2-3a] quinolizine, 102b

La pipéridéine, 119 (100mg) dissoute dans le DMSO ($20cm^3$) est traitée par le tertiobutylate de potassium sublimé (500mg). Après chauffage pendant 7 heures à 140° sous atmosphère d'azote, le milieu réactionnel est évaporé à sec et repris par le benzène. Après lavage à l'eau, saturée de chlorure de sodium, les phases benzèniques sont évaporées. L'énamine, 102b, est obtenue (100mg) avec un rendement de 90 p. cent.

5°) - Action de l'acrylate de méthyle sur l'énamine, 102a -

a) - En présence de méthanol -

L'indoloquinolizine, 102a (480mg : 2 m/moles) est dissoute dans le méthanol anhydre ($14cm^3$). L'acrylate de méthyle ($0,4cm^3$: 4 m/moles) est ajouté à la solution sous atmosphère d'azote. Le milieu est chauffé à reflux pendant 3 heures. Après évaporation de la solution, le produit de la réaction en solution dans le méthanol est réduit par le borohydrure de sodium (CCM). Le milieu réactionnel est noyé à l'eau et extrait par du chloroforme. Le résidu d'évaporation des phases chloroformiques est chromatographié sur couche épaisse de silice. Les composés 120 (275mg) et 121 (70mg) sont ainsi isolés.

- Méthoxycarbonyl éthyl-1 octahydro-1, 2, 3, 4, 6, 7, 12, 12b indolo [2-3a] quinolizine, 120 -

Spectre IR ($CHCl_3$) : 3460-3360cm^{-1} ($\rangle$N-H), 2750-2800-2860 (bandes de Bohlmann), 1725cm^{-1} ($-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$)

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre : 228 (4,32), 282 (3,74), 292 (3,67)
milieu alcalin : 227 (4,36), 283 (3,83), 292 (3,78)
milieu acide : 222 (4,32), 270 (3,78), 282 (3,72), 290 (3,63)

Spectre de masse : pics à m/e 312 (M^+, 100 p. cent), 311, 281, 239, 237, 225, 197, 170, 169, 144, 143, 85, 83.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	8,70	1H	($\geq N_a$-H)
m	7,6-6,9	4H	H aromatiques
s	3,6	3H	$-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$
m	3,30	1H	H en 12b

- Bis (méthoxycarbonyl éthyl)-1,1 heptahydro-2,3,4,6,7,12, 12b indolo [2-3a] quinolizine, 121 -

Spectre IR ($CHCl_3$) : 3320cm^{-1} ($\geq N_a$-H), 2750-2800-2850cm^{-1} (bandes de Bohlmann), 1725cm^{-1} ($-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$)

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre : 224 (4,34), 256 (3,89), 314 (3,61), 364 (3,78)
milieu alcalin : 217 (4,52), 290 (3,97)
milieu acide : 222 (4,32), 256 (3,91), 314 (3,61), 364 (3,78)

Spectre de masse : pics à m/e 398 (M^+), 397, 367, 339, 325 (100 p. cent), 311, 237, 197, 170, 169, 144, 143, 91, 85, 83.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

m	8,8	1H	$\geq N_a$-H
m	7,6-6,9	4H	H aromatiques
s	3,75	3H	$-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$
s	3,50	3H	$-\overset{\overset{O}{\|\|}}{C}-OCH_3$
m	3,30	1H	H en 12b

- Obtention du composé 127 -

100mg de 121 sont additionnés de 8cm^3 de benzène anhydre et de 100mg de tertiobutylate de potassium sublimé. Le milieu réactionnel est chauffé pendant 3 heures à reflux. Après neutralisation, le milieu est noyé à l'eau et extrait par du chloroforme. Le produit brut d'évaporation est chromatographié sur silice. On obtient 127 (60mg) cristallisé dans l'acétone.

F inst. : 245°

Analyse : $C_{22}H_{26}O_3N_2$

calc. %	C 72,10	H 7,15	N 7,65
tr. %	71,5	7,10	7,64

Spectre IR ($CHCl_3$) : 3480cm^{-1} (>NH), 2750-2800-2860cm^{-1} (bandes de Bohlmann), 1720cm^{-1} (-C(=O)-OCH$_3$), 1660cm^{-1} (-C(=O)-C(H)=), 1620cm^{-1} (-C(OH)=C-)

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre : 229 (4,51), 270 (4,06), 285 (3,95), 293 (3,81)
milieu acide : 224 (4,54), 266 (4,12), 282 (3,93), 293 (3,74)
milieu alcalin : 288 (4,34)

Spectre de masse : pics à m/e 366 (M^+), 365, 351, 334, 333, 307, 306, 305, 211, 197, 184, 179 (100 p. cent), 169, 144, 145, 115.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

massif	7,75	1H	(>N$_a$-H)
m	7,5-6,9	4H	H aromatiques
s	3,82	3H	-C(=O)-O-CH$_3$
m	3,40	1H	H en 12b

b) - Action de l'acrylate de méthyle sur 102a sans solvant -

L'énamine 102a (230mg) est additionnée d'acrylate de méthyle (3cm^3). Le milieu réactionnel est chauffé à 80° pendant 4 heures sous atmosphère d'azote. Après distillation de l'excès de réactif, le produit de la réaction est chromatographié sur couche épaisse de silice. Le composé 128 est ainsi isolé (120mg).

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre : 228 (4,50), 278 (3,90), 285 (3,93), 294 (3,85)
milieu alcalin :
milieu acide : 222 (4,53), 275 (3,95), 283 (3,90), 292 (3,75)

Spectre de masse : pics à m/e 482 (M^+), 481, 451, 423, 409 (100 p. cent), 395, 309, 281, 268, 223, 221, 209, 149, 85, 83.

- Réduction de 128 -

20mg de 128 sont dissous dans le méthanol et sont traités en plusieurs fois par le borohydrure de sodium (15mg) pendant 2 h. Le traitement habituel du milieu réactionnel, puis la chromatographie du produit brut obtenu conduisent à 129a (3,5mg).

Spectre de masse : pics à m/e 454 (M^+, 100 p. cent), 453, 423, 409, 395, 381, 367, 281, 268, 245, 221, 209.

- Acétylation de 129a -

Le composé 129a (3,5mg), dissous dans la pyridine anhydre (0,15cm^3), est traité par l'anhydride acétique (1,5cm^3). Le traitement habituel permet d'isoler 129b (3mg).

Spectre de masse : pics à m/e 496 (M^+, 100 p. cent), 495, 465, 443, 427, 414, 413, 409, 395, 377, 363, 349, 337, 323, 309, 281, 268, 235, 223, 221, 209.

6°) - Préparation de l'α-bromométhylacrylate de méthyle, 130 -

- Bishydroxyméthyl malonate de méthyle, 131 -

200 g de malonate d'éthyle sont additionnés de 360cm^3 de formol à 40 p. cent et de 0,020g de phénol phtaléine. Le milieu est maintenu sous agitation pendant 48 h. en ajoutant lentement une solution de soude à 10 p. cent pour maintenir le pH à 8-9. Puis, après addition d'eau saturée de chlorure de sodium, le milieu est extrait par l'éther. L'évaporation des phases éthérées conduit à 131 (280g).

- Acide dibromoisobutyrique, 132 -

280g du diester, 131, sont traités par 2,2 l. d'acide bromhydrique à 48 p. cent. La distillation du milieu réactionnel élimine un mélange de bromure d'éthyle et d'eau (1,7 l.). Le milieu est alors chauffé à reflux pendant 4 h. Après refroidissement, 132 cristallise. Les cristaux sont séparés, les eaux-mères concentrées. Les cristaux obtenus de ces eaux-mères sont joints au premier jet : on obtient ainsi 140g de 132.

- Dibromo isobutyrate de méthyle, 133 -

L'acide 132 est additionné de 300cm^3 de benzène anhydre, 90cm^3 de méthanol anhydre et 1cm^3 d'acide sulfurique concentré. Le milieu est alors chauffé à reflux 20 h. en appareil de Soxhlet contenant du sulfate de magnésium anhydre (renouvelé après 10 h.).

Après concentration, le milieu est neutralisé, additionné d'eau et extrait par l'éther. L'évaporation des phases éthérées conduit à 109g de dibromoisobutyrate de méthyle 133.

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

quadruplet	4,30 (J=7Hz)	2H	-COO-CH$_2$-CH$_3$
d	3,75 (J=6Hz)	4H	$>C<^{CH_2\text{-}Br}_{CH_2\text{-}Br}$
quintuplet	3,08 (J=6Hz)	1H	$>C<_{H}$
t	1,35 (J=7Hz)	3H	-COOC H$_2$-CH$_3$

- α-bromométhylacrylate de méthyle, 130 -

A 50cm^3 de glycol anhydre, dans 150cm^3 de THF, on ajoute 11,5g d'hydrure de sodium. La suspension est chauffée à reflux pendant 24 h. Puis, après refroidissement, cette suspension est ajoutée lentement à une solution de 80g d'ester 133 dans 150 cm^3 de THF. Après 2 h. à 40°, le milieu est noyé à l'eau et extrait par du chloroforme. Les phases organiques sont évaporées et distillées sous pression réduite. 37g d'ester acrylique, 130, sont obtenus (40-45°/0,9mm/Hg).

Spectre IR ($CHCl_3$) : 1720cm^{-1} ($-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$), 1630cm^{-1} ($CH_2=\overset{|}{C}-$).

Spectre de RMN ($CDCl_3$) :

s	6,3	1H	$CH_2=C<$
s	5,92	1H	
s	4,16	2H	$-CH_2-Br$
s	3,8	3H	$-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$

7°) - (β-méthoxycarbonylallyl)-1 octahydro-1,2,3,4,6,7,12,12b indolo [2-3a] quinolizine, 134 -

1g d'énamine, 102a, est dissous dans 40cm^3 de méthanol contenant en suspension un mélange tampon : phosphate disodique (3,6g)/phosphate monosodique (1,4g).

On ajoute, sous atmosphère d'azote, 2cm^3 de 130. On laisse sous agitation 15 h. à température ambiante. On élimine par filtration la phase minérale. Refroidi en bain de glace, le filtrat est additionné de borohydrure de sodium. La réduction terminée (CCM), on jette dans l'eau et extrait par du chloroforme. On obtient 1,2g d'une laque brune que l'on chromatographie sur colonne de silice.

Les fractions éluées par le mélange benzène/éther 99/1 contiennent l'excès de 130 et des composés polyalcoylés.

Le mélange benzène/éther 95/5 permet de séparer 134 (0,560g) sous forme d'une laque incolore.

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre : 227 (4,40), 276 (3,79), 285 (3,81), 292 (3,74)
milieu alcalin : 360 (2,84)
milieu acide : 222 (4,37), 274 (3,82), 281 (3,79), 291 (3,68)
360 (3,08)

Spectre de masse : pics à m/e 324 (M^+), 323 (100 p. cent), 309, 293, 265, 263, 249, 247, 225, 224, 197, 184, 170, 169, 144, 143, 96.

8°) - (+) deséthyl-20 vincamine, 135 -

A une solution de 410mg de 134 dans le dioxanne (145cm^3) et l'eau (45cm^3), sont ajoutés 70mg de tétroxyde d'osmium.

Après 1 h. de contact sous agitation, le milieu noircit. 1,9g d'acide periodique est alors ajouté. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation 24 h. à l'abri de la lumière. Une solution normale d'arsénite de sodium est ajoutée jusqu'à décoloration, puis obtention d'un pH voisin de 7,5. Le milieu est extrait par du chloroforme. 338mg d'une laque brune sont isolés qui, par cristallisation dans l'acétone, conduisent à 150mg de 135.

F inst. = 248°

Analyse :

calc. %	C 69,92	H 6,79	N 8,58
tr. %	70,21	7,09	8,10

Spectre de masse : pics à m/e 326 (M^+, 100 p. cent), 325, 311, 308, 267, 265, 264, 248, 238, 224, 209, 196, 180, 168, 167, 144.

9°) - (+) deséthyl-20 apovincamine, 136 -

Elle est obtenue par extraction chloroformique, après alcalinisation, du mélange solvant ayant servi à mesurer le spectre de RMN de 135.

Spectre IR ($CHCl_3$) : 1730cm^{-1} ($-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-OCH_3$), 1640$cm^{-1}$ ($\rangle C=C\langle$).

Spectre UV (EtOH) :

milieu neutre : 230 (4,43), 276 (4), 315 (3,78)
milieu alcalin : 276 (4), 315 (3,78)
milieu acide : 226 (4,43), 270 (4), 315 (3,78)

Spectre de masse : pics à m/e 308 (M^+), 307, 265 (100 p. cent), 264, 248, 238, 179, 149, 85, 83.

10°) - Rehydratation de 136 -

20mg de 136 sont dissous dans un mélange acétone ($1cm^3$)/ acide chlorhydrique pur ($0,8cm^3$)/eau ($0,2cm^3$). Après 3 h. d'agitation à 50°, le milieu réactionnel est alcalinisé, puis extrait au chloroforme. On obtient après évaporation 15mg d'une laque contenant le produit de départ 136, la (±) deséthyl-20 vincamine, 135 (identifiée par CCM dans divers mélanges éluants) et un composé plus polaire qui serait la (±) deséthyl-20 épi-16 vincamine, dans les proportions de 2/3, 135, et 1/3, épimère en C-16.

11°) - (±) deséthyl-20 éburnamonine, 137 -

A 20mg de 135 dans $10cm^3$ de THF, sont ajoutés 15mg d'hydrure double d'aluminium et de lithium. Après avoir chauffé à reflux pendant 3 h., le milieu est évaporé, repris par $5cm^3$ d'acide chlorhydrique 2 N, puis chauffé 3 heures au bain-marie bouillant. Le milieu réactionnel est alcalinisé puis extrait par du chloroforme. Après évaporation, 17mg d'une laque brune sont obtenus, qui sont chromatographiés sur couche épaisse de silice. La (±) deséthyl-20 éburnamonine, 137 (3mg) est obtenue et identifiée par son spectre IR et par CCM dans divers mélanges éluants, à un échantillon authentique.

12°) - (±) vincamine, 75 -

360mg d'énamine, 102b, sont dissous dans un mélange éthanol/acétonitrile, 1/1 ($20cm^3$). Après addition de $0,7cm^3$ de 130, le milieu est laissé sous agitation à reflux, sous atmosphère d'azote, pendant 20 heures. Après alcalinisation, le borohydrure de sodium est ajouté au milieu refroidi en bain de glace, jusqu'à réduction totale (CCM).

Puis, le milieu est noyé à l'eau et extrait par le chloroforme. Après évaporation, une laque brune est obtenue, qui est soumise à l'osmylation en présence d'acide periodique de la même façon que le composé 134. L'extraction chloroformique du milieu réactionnel conduit à 120mg d'une laque noire dont la cristallisation dans l'acétone permet de séparer 30mg de (+) vincamine, 75.

F = 190-232 (fusion, solidification, fusion)

Les données spectrales (IR, UV, RMN, masse) sont identiques à un échantillon authentique.

BIBLIOGRAPHIE

1 I. KOMPIŠ, M. HESSE et H. SCHMID, Lloydia, 1971, 34 269.

2 D. GRÖGER, K. STOLLE et K. MOTHES, Z. Naturforsch., 1966, 21b, 206.

L.M. HENDERSON, R.K. GHOLSON et C.E. DALGLIESH, Comparative Biochemistry, M. Florkin et M.S. Mason ed. : Academic Press Inc., New-York, N.Y., 1962, vol. IV, p. 245.

3 J.R. MATTOON, Biogenesis of natural compounds 2nd Ed., P. Bernfeld Ed. : Pergamon Press, New-York, N.Y., 1963, p. 1.

4 J.P. KUTNEY, J.F. BECK, V.R. NELSON, K.L. STUART et A.K. BOSE, J.Amer. Chem. Soc.,1970, 92, 2174 et références citées.

W. MAIER et D. GROEGER, Arch. Pharm. (Weinheim), 1971, 304 (5), 351, et références citées.

A.K. GARG et J.R. GEAR, Phytochemistry, 1972, 11, 689.

5 L. FOWDEN, Plant Biochemistry, J. Bonner et J.E. Varner Ed., Academic Press, New-York, N.Y., 1965, p. 381.

6 A.R. BATTERSBY, A.R. BURNETT et P.G. PARSONS, Chem. Comm., 1968, p. 1282.

7 A.R. BATTERSBY, A.R. BURNETT et P.G. PARSONS, J. Chem. Soc., (C), 1969, p. 1193.

8 R.T. BROWN, K.V.J. RAO, P.V.S. RAO et L.R. ROW, Chem. Comm., 1968, p. 350 et références citées.

9 K.T.D. DE SILVA, D. KING et G.N. SMITH, Chem. Comm., 1971, p. 908.

10 E. LEETE, Advan. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol., 1969, 32, 373 et références citées.

11 A.A. QURESHI et A.I. SCOTT, Chem. Comm., 1968, p. 948.

12 A.H. JACKSON et A.E. SMITH, Tetrahedron, 1968, 24, 403.

A.H. JACKSON et P. SMITH, Tetrahedron, 1968, 24, 2227.

13 R.B. WOODWARD, Angew. Chem., 1956, 68, 13 et références citées.

14 E. WENKERT et N.V. BRINGI, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 1474.

15 E. WENKERT, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 98.

16 E. LEETE, S. GHOSAL et P.N. EDWARDS, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 1068.

17 A.R. BATTERSBY, Pure and Appl. Chem., 1967, 14, 117.

18 D.H.R. BARTON, G.W. KIRBY, R.H. PRAGER et E.M. WILSON, J. Chem. Soc., 1965, p. 3990.

19 E. LEETE, A. AHMAD et I. KOMPIS, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 4168.

20 R. THOMAS, Tetrahedron Letters, 1961, 16, 544.

21 T. MONEY, I.G. WRIGHT, F. McCAPRA et A.I. SCOTT, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 4144 et références citées.

22 P. LOEW, H. GOEGGEL et D. ARIGONI, Chem. Comm., 1966, p. 347 et références citées.

23 A.R. BATTERSBY, R.T. BROWN, R.S. KAPIL, A.O. PLUNKETT et J.B. TAYLOR, Chem. Comm., 1966, p. 46.

24 A.R. BATTERSBY, J.C. BYRNE, R.S. KAPIL, J.A. MARTIN, T.G. PAYNE, D. ARIGONI et P. LOEW, Chem. Comm., 1968, p. 951 et références citées.

25 A.R. BATTERSBY, S.H. BROWN et T.G. PAYNE, Chem. Comm., 1970, p. 827.

26 S. ESCHER, P. LOEW et D. ARIGONI, Chem. Comm., 1970, p. 823 et références citées.

27 H. INOUYE, S. UEDA, Y AOKI et Y. TAKEDA, Tetrahedron Letters, 1969, p. 2351.

28 A.R. BATTERSBY, A.R. BURNETT et P.G. PARSONS, Chem. Comm., 1970, p. 826.

29 R. GUARNACCIA, L. BOTTA et C.J. COSCIA, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 6098, et références citées.

30 S. BRECHBUHLER-BADER, C.J. COSCIA, P. LOEW, Ch. von SZEPANSKI et D. ARIGONI, Chem. Comm., 1968, p. 136.

31 A.R. BATTERSBY, E.S. HALL et R. SOUTHGATE, J. Chem. Soc., (C), 1969, p. 721 et références citées.

32 D. GROGER et P. SIMCHEN, Z. Naturforsch., 1969, p. 356.

33 P. LOEW et D. ARIGONI, Chem. Comm., 1968, p. 137 et références citées.

34 A.R. BATTERSBY, Specialist Periodical Reports, 1971, 1, 31.

35 R. GUARNACCIA et C.J. COSCIA, J. Amer.Chem. Soc., 1971, 93, 6320.

36 C.J. COSCIA, K.M. MADYASTHA et R. GUARNACCIA, Fed. Proc. (Fed. Am. Soc. Exp. Biol.), 1971, 30, 1472.

K.M. MADYASTHA, R. GUARNACCIA et C.J. COSCIA, FEBS (Fed. Eur. Biochem. Soc.) Lett., 1971, 14, 175.

37 A.R. BATTERSBY, A.R. BURNETT et P.G. PARSONS, J. Chem. Soc., (C), 1969, p. 1187 et références citées.

38 H. INOUYE, S. UEDA et Y. TAKEDA, Chem. Pharm. Bull., 1971, p. 587.

39 H. INOUYE, S. UEDA et Y. NAKAMURA, Chem. Pharm. Bull., 1970, p. 2043 et références citées.

40 C.J. COSCIA, L. BOTTA et R. GUARNACCIA, Arch. Biochem. Biophys., 1970, p. 498 et références citées.

41 R.S. KAPIL, A. SHOEB, S.P. POPLI, A.R. BURNETT, G.D. KNOWLES et A.R. BATTERSBY, Chem. Comm., 1971, p. 904.

42a O. KENNARD, P.J. ROBERTS, N.W. ISAACS, F.H. ALLEN, W.D.S. MOTHERWELL, K.H. GIBSON et A.R. BATTERSBY, Chem. Comm., 1971, p. 899.

b A.R. BATTERSBY, B. GREGORY, H. SPENCER, J.C. TURNER, M.-M. JANOT, P. POTIER, P. FRANCOIS et J. LEVISALLES, Chem. Comm., 1967, p. 219.

43 H. MONTEIRO, H. BUDZIKIEWICZ, C. DJERASSI, R.R. ARNDT et W.H. BAARSCHERS, Chem. Comm., 1965, p. 317.

44a W.P. BLACKSTOCK, R.T. BROWN et G.K. LEE, Chem. Comm., 1971, p. 910.

b A.R. BATTERSBY et K.H. GIBSON, Chem. Comm., 1971, p. 902.

45 K.T.D. DE SILVA, G.N. SMITH et K.E.H. WARREN, Chem. Comm., 1971, p. 905 et références citées.

46 W.P. BLACKSTOCK et R.T. BROWN, Tetrahedron Letters, 1971, p. 3727.

47 A.R. BATTERSBY et R.J. PARRY, Chem. Comm., 1971, p. 901.

48 A.R. BATTERSBY et R.J. PARRY, Chem. Comm., 1971, p. 30 ; id. 31 et références citées.

49 R.M. BOWMAN et E. LEETE, Phytochemistry, 1969, 8, 1003.

50 A.I. SCOTT et A.A. QURESHI, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5874 et références citées.

A.I. SCOTT, Accounts Chem. Res., 1970, p. 151.

51a A.R. BATTERSBY et A.K. BHATNAGAR, Chem. Comm., 1970, p. 193.

b J.P. KUTNEY, J.F. BECK, N.J. EGGERS, H.W. HANSSEN, R.S. SOOD et N.D. WESTCOTT, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 7322 et références citées.

c E. WENKERT, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 98.

52 A.A. QURESHI et A.I. SCOTT, Chem. Comm., 1968, p. 945.

53 R.T. BROWN, J.S. HILL, G.F. SMITH, K.S.J. STAPLEFORD, J. POISSON, M. MUQUET et N. KUNESCH, Chem. Comm., 1969, p. 1475.

54 R.T. BROWN, J.S. HILL, G.F. SMITH, K.S.J. STAPLEFORD, Tetrahedron, 1971, 27, 5217 et références citées.

55 J.M. BOBBITT et K.P. SEGEBARTH, dans "Cyclopentanoïd Terpene derivatives", W.I. Taylor et A.R. Battersby, Ed. Marcel Dekker, New-York, N.Y., 1969, p. 1-145.

56 J.P. BEGUE, Bull. Soc. Chim., 1969, p. 2545.

57 A.R. BATTERSBY, dans "Natural substances formed biologically from mevalonic acid", T.W. Goodwin, Ed. Academic Press, London, 1970, p. 157-168.

58 E. LEETE, Accounts Chem. Res., 1969, p. 59.

59 O. HALPERN et H. SCHMID, Helv. Chim. Acta, 1958, XLI, 1109.

60 I. SOUZU et H. MITSUHASHI, Tetrahedron Letters, 1970, p. 191.

61 H. INOUYE, T. YOSHIDA, Y. NAKAMURA et S. TOBITA, Tetrahedron Letters, 1968, p. 4429 et références citées.

62 A.R. BATTERSBY, A.R. BURNETT, G.D. KNOWLES et P.G. PARSONS, Chem. Comm., 1968, p. 1277.

63 H. INOUYE et Y. NAKAMURA, Tetrahedron, 1971, 27, 1951 et références citées.

64 H. INOUYE et Y. NAKAMURA, J. Pharm. Soc. (Japan), 1971, 91, 755.

65 J. HUTCHINSON, The families of flowering plants, Ed. Oxford University Press, 1959.

66 V. PLOUVIER et J. FAVRE-BONVIN, Phytochemistry, 1971, 10, 1697 et références citées.

67a H. INOUYE et T. YOSHIDA, Chem. Pharm. Bull., 1971, 19, 1438.

b A. BIANCO, P. ESPOSITO, M. GUISO et M.L. SCARPATI, Gazz. Chim. Ital., 1971, 101, 764.

68 J. SAKAKIBARA, T. KAIYA et M. YASUE, Chem. Pharm. Bull., 1971, 19, 1979.

69 S.K. KAPOOR, J.M. KOHLI et A. ZAMAN, Tetrahedron Letters, 1971, p. 2839.

70 S. POPOV et N. MAREKOV, Phytochemistry, 1971, 10, 3077.

71 S.S. POPOV et N.L. MAREKOV, Chem. and Ind., 1971, 23, 655.

72 I. KITAGAWA, T. TANI, K. AKITA et I. YOSIOKA, Tetrahedron Letters, 1972, p. 419.

73 T. KAMIKAWA, K. INOUE, T. KUBOTA et M.C. WOODS, Tetrahedron, 1970, 26, 4561.

74 H. INOUYE, S. UEDA, K. INOUE et Y. TAKEDA, Tetrahedron Letters, 1971, p. 4073.

75 T. SEVENET, B.C. DAS, J. PARELLO et P. POTIER, Communication aux Journées de Chimie Organique (groupe parisien de la Société Chimique de France), 23 Mars 1968.

76 T. SEVENET, B.C. DAS, J. PARELLO et P. POTIER, Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, p. 3120.

77 T. SEVENET, C. THAL et P. POTIER, Communication aux Journées de Chimie Organique d'Orsay, 15 Septembre 1970 ; id., Tetrahedron, 1971, 27, 663.

78a Notes communiquées par M. P. BOITEAU.

b R.A. HOWARD, J. Arnold Arboretum, 1940, 21, 479.

c H. SLEUMER, Die Natürlichen Pflanzenfamilien, Engler und Prantl, Band 20B, Leipzig, 1942, p. 364.

d H. SLEUMER, Blumea, 1969, 17, 186.

e Echantillon in "Herbier du Museum" : Dumas n° 1530.

79 M. PLAT, M. KOCH, A. BOUQUET, J. LE MEN et M.-M. JANOT, Bull. Soc. chim. Fr., 1963, p. 1302.

80 P.J. LENTZ Jr. et M.G. ROSSMANN, Chem. Comm., 1969, p. 1269 et références citées.

81 G. BUCHI, J.A. CARLSON, J.E. POWELL Jr. et L.F. TIETZE, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92, 2165.

82 T. KUBOTA et Y. TOMITA, Tetrahedron Letters, 1961, p. 453.

83 L. CANONICA, F. PELIZZONI et G. JOMMI, Gazz. Chim. Ital., 1962, 92, 398.

84 T. KUBOTA et T. KAMIKAWA, Bull. Chem. Soc. (Japan), 1962, 35, 1046.

85 H.R. ARTHUR, S.R. JOHNS, J.A. LAMBERTON et S.N LOO, Aust. J. Chem., 1967, 20, 2505.

86 A.B. RAY et Mrs A. CHATTERJEE, Tetrahedron Letters, 1968, p. 2763.

87 N.K. HART, S.R. JOHNS et J.A. LAMBERTON, Aust. J. Chem., 1969, 22, 1283.

N.K. HART, S.R. JOHNS et J.A. LAMBERTON, Aust. J. Chem., 1971, 24, 1739.

88 N.G. BISSET, Communication personnelle.

89 W.C. WILDMAN, J. LE MEN et K. WIESNER dans "Cyclopentanoïd Terpene derivatives", W.I. Taylor et A.R. Battersby, Ed., Marcel Dekker, New-York, 1969, p. 239-278.

90 B. FRANCK, U. PETERSEN et F. HUPER, Angew. Chem., 1970, 9, 891.

91 T.U. RAKHMATULLAEV, S.T. AKRAMOV et S.Y. YUNUSOV, Khim. Prirodn. Soedin., 1969, 6, 608.

92 A. ABDUSAMATOV, S. KHAKIMDZHANOV et S.Y. YUNUSOV, Khim. Prirodn. Soedin., 1969, 5, 457.

93a S. SCHEINDLIN et S. SZPORNY, en 1955.

b J.P. KUTNEY, J.F. BECK, V.R. NELSON et R.S. SOOD, J. Amer. Chem. Soc., 1971, 93, 255.

c A.M. PATTERSON, L.T. CAPELL et D.F. WALKER, "The Ring Index", 2ème Ed., 1960.

94 M.E. KUEHNE, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 2946.

M.E. KUEHNE, Lloydia, 1964, 27, 435.

95a K.H. GIBSON et J. E. SAXTON, Chem. Comm., 1969, p. 1490 ; id., 1969, p. 799.

b C. SZANTAY, L. SZABO, Gy. KALAUS, L. NOVAK et V. SIMONIDESZ, Communication au 8ème Symposium sur la Chimie des Substances Naturelles IUPAC, New-Delhi, Février 1972.

c Brevet français, Laboratoires Roussel-Uclaf. Fr. Appl. 31 Mars 1970-10 Septembre 1970, INPI, France n° 7011 406.

d P. MAUPERIN, J. LEVY et J. LE MEN, Tetrahedron Letters, 1971, p. 999.

96 Adrien CAVE, Thèse Doctorat ès-Sciences, Paris 1968.

97 O. CERVINKA, dans "Enamines", A.G. COOK Ed., Marcel Dekker, New-York, 1969, p. 253-312, et références citées.

98 Travaux du laboratoire non publiés et communication au 3ème Congrès de Chimie Hétérocyclique : Sendaï, Japon, 1971 : H.-P. HUSSON, L. CHEVOLOT, Y. LANGLOIS, C. THAL et P. POTIER.

99 K.T. POTTS et D.R. LILJEGREN, J. Org. Chem., 1963, 28, 3066.

100 E. WENKERT, R.A. MASSY-WESTROPP et R.G. LEWIS, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 3732.

101 J.J. PANOUSE, Bull. Soc. Chim. Fr., 1953, D. 60.

102 R.C. ELDERFIELD, B. FISCHER et J.M. LAGOWSKI, J. Org. Chem., 1957, 22, 1376.

103 E.M. FRY et J.A. BEISLER, J. Org. Chem., 1970, 35, 2809 et références citées.

104a W.F. TRAGER, C.M. LEE et A.H. BECKETT, Tetrahedron, 1967, 23, 365 et références citées.

b T.A. CRABB, R.F. NEWTON et D. JACKSON, Chem. Rev., 1971, 71, 109.

c M. USKOKOVIC, H. BRUDERER, C. von PLANTA, T. WILLIAMS et A. BROSSI, J. Amer. Chem. Soc., 1964,

105 N. AIMI, E. YAMANAKA, J. ENDO, S.I. SAKAI et J. HAGINIWA, Tetrahedron Letters, 1972, p. 1081.

106 T. IMBERT, Thèse d'Ingénieur-Docteur, Orsay 1972.

107 Brevet Français, ANVAR, Ger. Offen. 2.113.866.

108 R.N. SCHUT, F.E. WARD et T.J. LEIPZIG, J. Org. Chem., 1969, 34, 330.

109 R.N. SCHUT, Brevet U.S. 3,536,725 (Cl. 260-294-9 ; C 07d), 27 Octobre 1970, Appl. 22 Novembre 1967 ; d'après C.A. 1971, 74, 42537.

110 K.C. BRANNOCK, A. BELL, R.D. BURPITT et C.A. KELLY, J. Org. Chem., 1964, 29, 801.

111 M.E. KUEHNE et L. FOLEY, J. Org. Chem., 1965, 30, 4280.

112 U.K. PANDIT et H.O. HUISMAN, Tetrahedron Letters, 1967, p. 3901.

113 E. WENKERT et B. WICKBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 4914.

114 R.N. SCHUT et T.J. LEIPZIG, J. Het. Chem., 1966, 3, 101.

115 G.C. MORRISON, W. CETENKO et J. SHAVEL Jr., J. Org. Chem., 1964, 29, 2771.

116 E. WENKERT et B. WICKBERG, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 1580.

117 H.-P. HUSSON, C. THAL et P. POTIER, Chem. Comm., 1970, p. 480.

118 W.N. SPECKAMP, J. DIJKINK, A.W. J.D. DEKKERS et H.O. HUISMAN, Tetrahedron, 1971, 27, 3143.

119 K.N. WELCH, J. Chem. Soc., 1930, p. 257.

A.F. FERRIS, J. Org. Chem., 1955, 20, 780.

120 S.M. KUPCHAN, A.D.J. BALON et E. FUJITA, J. Org. Chem., 1962, 27, 3103.

121 M. PLAT, Thèse Doctorat ès-Sciences, Paris 1963.

122 C. KAN-FAN, R. BESSELIEVRE, A. CAVE, B.C. DAS et P. POTIER, C. R. Acad. Sci., 1971, 272, C, 1431.

123 M. PLAT, R. LEMAY, J. LE MEN, M.-M. JANOT, C. DJERASSI et H. BUDZIKIEWICZ, Bull. Soc. chim. Fr., 1965, p. 2497.

124 V. PLOUVIER, C.R. Acad. Sci., 1964, C, 258, 735 et références citées.

125 T. NAKANO et M. SUAREZ, Planta Medica, 1970, 18, 79 et références citées.

★

★ ★

Service de Reprographie
C . N . R . S .
Gif